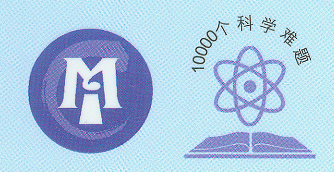


"十一五"国家重点图书出版规划项目

10000个 科学难题

10000 Selected Problems in Sciences

化学卷 Chemistry

"10000个科学难题"化学编委会



“十一五”国家重点图书出版规划项目

10000 个科学难题

10000 Selected Problems in Sciences

化学卷

Chemistry

“10000 个科学难题”化学编委会

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

《10000个科学难题·化学卷》一书由我国当前活跃在科研第一线的老中青优秀学者、专家编纂，汇集了一批涉及化学科学各分支领域国际发展前沿和热点以及我国经济社会发展需求有待解决的“难题”或问题。全书内容覆盖面广，交叉性强，富有前瞻性、先进性和重要性。书中既阐明了这些难题的科学内涵，指明了探求的方向和思考空间；同时，也反映出我国学者的高学术水平和我国化学科学的显著进步。

本书的读者对象广泛，不仅可作为高校和科研部门研究生基础和应用基础研究的参考选题；也可作为大学生扩大知识领域的参考书；还可作为激发中学生科学兴趣的辅佐读物。同时，也可供有关政府和管理部门的领导和工作人员阅读。

图书在版编目(CIP)数据

10000个科学难题·化学卷/“10000个科学难题”化学编委会编．—北京：科学出版社，2009

ISBN 978-7-03-024268-6

Ⅰ.1 Ⅱ.1… Ⅲ.①自然科学-普及读物②化学-普及读物 Ⅳ.N49 06-49

中国版本图书馆CIP数据核字（2009）第038326号

责任编辑：黄 海/责任校对：陈玉凤
责任印制：钱玉芬/封面设计：黄华斌

科学出版社 出版
北京东黄城根北街16号
邮政编码:100717
http://www.sciencep.com
双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009年5月第 一 版 开本：B5（720×1000）
2009年5月第一次印刷 印张：43
印数：1—3 000 字数：837 000

定价：128.00元

（如有印装质量问题，我社负责调换〈科印〉）

“10000 个科学难题”征集活动领导小组名单

组　长　赵沁平　刘燕华　李静海　朱道本

副组长　倪维斗

成　员　（以姓氏拼音为序）

冯记春　韩　宇　何鸣鸿　马　扬　王伟中　谢焕忠

杨玉良　叶玉江

“10000 个科学难题”征集活动领导小组办公室名单

主　任　陈盈晖

成　员　（以姓氏拼音为序）

马晋并　吴晓东　鄢德平　朱蔚彤　朱小萍

“10000 个科学难题”征集活动专家指导委员会名单

主　任　倪维斗

副主任　李家洋　赵忠贤　孙鸿烈

委　员　（以姓氏拼音为序）

白以龙　陈洪渊　陈佳洱　程国栋　崔尔杰　冯守华　冯宗炜

符淙斌　葛墨林　郝吉明　贺福初　贺贤土　黄荣辉　金鉴明

李　灿　李培根　林国强　林其谁　刘嘉麒　马宗晋　欧阳自远

强伯勤　田中群　汪品先　王　浩　王静康　王占国　王众托

吴常信　吴良镛　夏建白　项海帆　徐建中　杨　乐　张继平

张亚平　张　泽　郑南宁　郑树森　钟　掘　周炳琨　周秀骥

朱作言　左铁镛

“10000 个科学难题”化学编委会名单

《10000 个科学难题》序

爱因斯坦曾经说过“提出一个问题往往比解决一个问题更为重要”。在许多科学家眼里，科学难题正是科学进步的阶梯。1900 年 8 月德国著名数学家希尔伯特在巴黎召开的国际数学家大会上提出了 23 个数学难题。在过去的 100 多年里，希尔伯特的 23 个问题激发了众多数学家的热情，引导了数学研究的方向，对数学发展产生的影响难以估量。

其后，许多自然科学领域的科学家们陆续提出了各自学科的科学难题。2000 年初，美国克雷数学研究所选定了 7 个“千禧年大奖问题”，并设立基金，推动解决这几个对数学发展具有重大意义的难题。几年前，中国科学院编辑出版了《21 世纪 100 个交叉科学难题》，在宇宙起源、物质结构、生命起源和智力起源四大探索方向上提出和整理了 100 个科学难题，吸引了不少人的关注。

科学发展的动力来自两个方面，一是社会发展的需求，另一个就是人类探索未知世界的激情。随着一个又一个科学难题的解决，科学技术不断登上新的台阶，人类社会发展也源源不断获得新的动力。与此同时，新的科学难题也如沐雨春笋，不断从新的土壤破土而出。一个公认的科学难题本身就是科学研究的结果，同时也是开启新未知大门的密码。

《国家中长期科学和技术发展规划纲要》提出建设创新型国家的战略目标，加强基础研究，鼓励原始创新是必由之路。为了引导科学家们从源头上解决科学问题，激励青年才俊立志基础科学研究，教育部、科学技术部、中国科学院和国家自然科学基金委员会决定联合开展“10000 个科学难题”征集活动，系统归纳、整理和汇集目前尚未解决的科学难题。根据活动的总体安排，首先在数学、物理学和化学三个学科试行。

征集活动成立了领导小组、领导小组办公室，以及由国内著名专家组成的专家指导委员会和编辑委员会。领导小组办公室公开面向高等学校、科研院所、学术机构以及全社会征集科学难题；编辑委员会认真讨论、组织提出和撰写骨干问题，并对征集到的科学问题严格遴选；领导小组和专家指导委员会最后进行审核并出版《10000 个科学难题》系列丛书。这些难题汇集了科学家们的知识和智慧，凝聚了参与编写的科技工作者的心血，也体现了他们的学术风尚和科学责任。

开展“10000 个科学难题”征集活动首先是一次大规模的科学问题梳理工作，把尚未解决的科学难题分学科整理汇集起来，有利于加强对基础科学研究的

引导。其次，这么多科学难题呈现在人们面前，有利于激发我国科技人员，特别是广大博士、硕士研究生探索未知、摘取科学明珠的激情，而这正是我国目前基础科学研究所需要的。此外，深入浅出地宣传这些科学难题的由来和已有过的解决尝试，也是一种科学普及活动，有利于引导我国青少年从小树立献身科学、做出重大科学贡献的理想。

分学科大规模开展“10000 个科学难题”征集活动在我国还是第一次，难免存在疏漏和不足，希望广大科技工作者和社会各界继续支持这项工作，更希望我国专家学者，特别是青年科研人员持之以恒地解决这些科学难题，开启未知的大门，将这些科学明珠摘取到我国科学家手中。

赵沁平

2008 年 12 月

序

——我通读本书的体会和收获

几天前本书主编陈洪渊院士开完终审编委会后，亲自拿 U 盘把本书全稿拷贝到我的计算机上，使我有幸成为本书的第一位读者。我读了本书后有许多收获和体会，写出来和读者共享。

首先，本书编委会讨论的指导方针很好，从征集到的 400 多条中选出 189 条先行出版，余下的在下次修订后再出版续集。这 189 条的作者都是在第一线做科学研究的高水平学者，所聘编委是在化学界贡献卓著的院士、学者，其中大多数编委是年富力强的中青年学者，在学术上享有高的声誉，思想敏锐，锐意创新。他们抽出宝贵的时间完成这本著作，对建设我国创新型国家作出了重要贡献。我作为本书的第一位读者，有很大收获和启迪，热烈祝贺本书的出版，并对编辑委员会的院士和专家们，以及提供化学难题的学者们致敬，感谢他（她）们对我国化学发展作出的重要贡献！

其次，本书前言第二段给出了 21 世纪化学的新定义和基本任务，简明扼要，有前瞻性，非常恰当。化学的定义和基本任务是与时俱进的。多年来我一直在考虑这个问题，曾经定义 21 世纪的化学为研究广义分子（泛分子）的科学。但物理学是研究物质的各种形态（大到宇宙，小到夸克和电子）及其运动规律的科学，其中也包括广义分子的层次，例如分子物理、凝聚态物理等。现在陈先生定义“化学是一门创造新物质的科学。化学的基本任务是研究物质的组成和结构，阐明物质相互作用的基本规律，揭示和识别天然物质，合成新的化合物。”美国 CAS Registry No 登录的化学物种（chemical species）已达 8000 多万种，其中新识别的生物分子序列占三分之二，新创造的占三分之一。而在 20 世纪开始的 1900 年，这个数字只有 55 万种。所以化学在 20 世纪的 100 年中合成创造和识别了 8000 多万种新分子，是创造新物质最多的学科。其中如合成氨、合成尿素为人类解决粮食问题，合成抗生素等许多新药物，是人类平均寿命延长 30 年的主要原因。合成新材料满足国防、航空航天、核能、信息等高新技术的需要。合成人造纤维、橡胶、塑料等日常生活品。所以这个新定义充分说明化学和数理天地生等基础科学一样，都对人类做出各自的重大贡献。而且这个新定义和物理学没有重复。我强烈推荐中学化学新教材和大学化学教材采用陈先生的新定义。我衷心向高中化学老师们推荐这本新书。近十年来国内外有一种淡化化学的思潮，认为化学是一门老学科，发展前途不大。从本书中可以看出，化学是当前发展最

快的学科之一，它的应用范围也最广。

第三，几个月前陈先生曾给我本书第一稿的打印本，把内容分为六个组，是一个比较好的分组法。但因化学是一个非常复杂的巨系统，任何分组法都不免交叉重复。所以本书最后不予分组，实在是一种很巧妙的处理方法。

本书旨在“高中生有兴趣，大学生能通读，研究生可选题”。其实对于研究生也要先通读，再选题。不但研究生要通读，研究生的导师、高中化学老师们和从事化学研究的学者都值得通读，我自己就从通读中获益良多。这里对研究生读者谈谈我的通读体会，和同学们共同探讨。我的通读方法是，先建立自己的化学知识框架。然后把这 189 个课题分类纳入其中。并和当代化学的国际前沿领域做比较分析研究，从而对当代化学有一个粗线条的了解。我的化学框架是这样的：

可以先分：A 研究对象，B 研究方法，C 研究目的，D 研究层次，共四类。

A 研究对象可分：A1 无机化学。A2 有机化学。A3 前二者的交叉领域，包括配位化学、簇合物化学、金属有机化学、元素有机化学、生物无机化学、催化化学等。A4 高分子化学。A5 化学生物学、生物化学、金属酶化学、蛋白质组学、基因组学、代谢组学等各种组学，以及功能蛋白质设计等。A6 放射化学、核化学、辐射化学等。

B 研究方法可分：B1 合成化学，包括一维、二维、三维和多层次的组装和自组装、组合化学等。B2 分析和分离化学，包括性能测定、监控、各种光谱和光化学分析、各种电化学分析方法、质谱分析法、各种电镜、成像和形貌分析法，在线分析、活体分析、实时分析等，各种物理、化学性能和生理活性的检测方法，萃取、离子交换、色谱、质谱等分离方法，分离分析联用、合成分离分析三联用等。B3 物理化学，包括化学热力学、化学动力学、微观化学动态学、相平衡、溶液化学、胶体化学、表面化学、结构化学、各种波段的谱学、电化学、磁化学等。B4 理论化学，包括量子化学、化学键理论、分子间范德华引力和非共价键的相互作用理论、疏水亲水作用理论、化学统计力学、分子力学、化学反应速度的第一原则理论、广义结构与广义性能的关系理论、纳米尺度效应理论等。B5 计算化学，包括虚拟实验和计算模型、药物设计学、材料设计学。B6 信息化学和系统化学，包括分子编码学、分子谱学数据库及其应用、分子结构信息数据库及其应用、生物分子序列信息库、基因库、蛋白质库、分子信息量的计算、系统化学等。

C 研究目的可分：C1 基础研究，以认识世界为目的。C2～C7 国家目标的各个领域，以改造世界和保护世界为目的。其中 C2 矿物资源和化石能源领域。C3 材料科学领域，包括功能材料、结构材料、生物材料、医用材料等。C4 农业、生物资源、可再生能源领域。C5 生态环境领域，以及环境治理、废物处理的方法，并在源头上减少排放的原子循环经济、绿色化学领域。C6 生命科学领域，

包括人类健康、医药卫生、食品安全领域。C7 国防和天灾、毒品等各种安全领域。

D 研究层次可分：D1 原子层次。D2 分子片层次。D3 结构单元和组装元件层次。D4 分子层次。D5 高分子层次。D6 生物分子层次。D7 超分子层次。D8 尺度层次，特别是纳米尺度层次，以及在合成中控制粒度分布的方法。D9 维度层次，包括一维链、二维膜、二维表面、二维界面、三维空腔结构等。D10 介观的微乳、胶束、反胶束层次及其在萃取分离化学中的应用。D11 分子器件层次，包括分子导线、分子开关、分子反应器等。D12 微流控芯片、微流控化学实验室。D13 分子机器层次，包括分子马达、分子计算机等。D14 宏观固体层次。D15 宏观的液体和溶液层次。D16 宏观的组装器件层次。D17 宏观的人造器官层次。D18 生物活体层次。D19 外界电场、磁场等环境层次。D20 极端条件环境层次，如高压、低温、高能辐照等。

有了这个框架以后，就可把本书的 189 个问题分类纳入框架。下面随取三个问题作为示例。如第一个问题（见 p. 93）：高转化效率的纳米材料太阳能电池属于 A1，B1，C3，D15；第二个问题（见 p. 101）：高效纳米储氢材料属于 A1，B1，C3，D8；第三个问题（见 p. 109）：纳米粒子为单元的多级次程序化组装属于 A1，B1，C1，C3，D8。

这种把书中内容纳入自己框架的方法有下列作用：①引起你学习本书的兴趣；②把书上的东西经过你对各课题的学习、消化、思考、梳理，可以对化学学科有一个粗线条的全面了解，从而启发你的创新思维；③在此基础上可以根据你的兴趣选择你喜欢的课题，从而去选择大学和导师。选择是双向的，大学和研究生导师也要选择你。在口试的时候，你对化学的粗线条了解，并能对一些问题提出看法，导师感觉到你的学术思想活跃，会增加你被录取的机会。

在进了研究生院确定了导师和研究方向以后，具体的选题还是要听取导师的指导，因为导师的了解一般来说比你全面。在抬头看路，明确方向以后，一定要埋头拉车，在你的论文题目的主攻方向，做深入细致的研究，不能再务博，分散你的精力和时间。两者的辩证关系一定要掌握好，听导师指导和独立思考的辩证关系也要掌握好。

以上不成熟的体会仅供研究生读者参考。再次对课题的作者和编委会表达我衷心的敬意和感谢！

徐光宪

于 2008 年 12 月 5 日

前　　言

“科教兴国，建设创新型国家”，已是我国的基本国策。自改革开放以来，我国科学技术事业大踏步前进，其速度之快令世人瞩目。为了推动我国科技事业的发展，建设创新型国家和培养创新型人才，提高全民族的科技素质，教育部、科学技术部、中国科学院和国家自然科学基金委员会四部门联合发起了“10000 个科学难题”征集活动，由教育部科学技术司负责组织实施。征集工作首先从数学、物理和化学三个科学领域开始。这项工作对推进我国科学事业的进步有着重要和深远的意义。

化学是一门创造新物质的科学。化学的基本任务是研究物质的组成和结构，阐明物质相互作用的基本规律，揭示和识别天然物质，合成新的化合物。化学从实验开始，经历了几个世纪的发展，形成了一个非常复杂而有序的巨大综合性系统，可细分成各种门类和层次，其间又相互联结和交叉。根据研究对象、研究内容或研究方法的不同，构成了很多的学科类别。对于这样一个门类繁多、庞大、复杂的化学科学，如何将亟待或有待解决的问题凝炼成科学难题，提出什么样的难题，孰轻孰重，如何把握疑难的程度等等，都曾使我们感到十分困惑。其间，还曾有过不少争议。然而，编委们本着推动科技事业进步的热情和责任，在四部门正确方针的指引下，同时又得到化学界同仁的热情支持，献计献策，特别是得到以徐光宪院士为代表的一批化学界老前辈科学家的鼎力支持和帮助，大家认识到责无旁贷，决心知难而进。徐先生见到编写大纲后立即为本书作了序。其后，又通览全书重新作序，并提出精辟的阅读指导，赐教于读者，使编委们深受鼓舞。

经与数学、物理兄弟学科领域的相互交流，我们很快地在编撰的指导思想、选题范围和内容以及全书的定位等原则问题上取得了共识。对于化学与化工两大领域，我们以化学先行，化工暂缓；不写面面俱到教科书型的著作，而是先按现有传统习惯、未来趋势和当前情况分成六大组，即：（一）无机化学、材料化学、纳米化学；（二）有机化学、农药化学、药物化学；（三）物理化学、能源化学；（四）分析化学、环境化学；（五）高分子化学和物理、高分子材料；（六）化学生物学等六大组。首先，策划这六大组“难题”的条目，并将这六组所提出的“难题”或问题的深度定位在以大学生为主要读者的水准上。所谓“难题”，也并不着意在“难”，而在于能启发大家思考、有科学价值与现实意义并有待解决的科学问题上，而且还考虑不同的层次。本书旨在“高中生有兴趣，大学生能通

读，研究生可选题”；同时，也能为高校老师和研究人员提供在科学研究上有参考价值的材料。

编委会按照传统学科采取分类约稿和自由投稿相结合的方式。同时，编委会的专家订出了编写原则、撰写要求，统一体例，规范文字。在征稿通知发出后，广大工作在化学科研第一线的专家，热情高涨，投稿十分踊跃。提交的稿件经过编委会数次会评、会审，逐条加以审核、修改、整合和梳理，特别关注基本概念的准确性；对文字的叙述则不拘泥于同一格调和形式。由于版面的限制和时间的紧迫，我们从 400 多条中选出 189 条先行出版，余下的拟在下一次经修订充实后作为续编出版。鉴于所提出的化学“难题”或问题中，各学科间的条目数量不甚均衡，疑难的程度不一，各分支学科的内容又有覆盖或重复，尤其是学科的交叉明显，学科界线已经模糊。所以第一批出版的条目大体上按原征稿的范围放置，但不加学科分类的标题来框定范围，并且前后次序亦作了合理调整，目的在于使读者有一个整体感，让读者“仁者见仁，智者见智”去理解、思考问题的真谛。为了反映难题最后形成的实际情况和避免知识产权的争议，条目署名一律用“撰稿人”方式置于文后。

编撰本书是一次大胆的尝试。编委们怀着一种强烈的时代责任感和使命感为编好本书做了极大的努力，并充分意识到编写好这样的一本书，是一项十分繁重和艰巨的任务。当我们看到这本书即将问世之时，既有一种无比的轻松和满足之感，同时又产生了新的疑虑，担心它能否唤起读者的兴趣，能否达到预期的效果。因为写“难题”的书与一般专著和教科书截然不同，它要面临更多的检验和评说。但是，科学发现和技术进步是无止境的，人的认识也总是不断发展和提高的，很难一次就达到尽善尽美的地步，能引起大家的广泛兴趣、讨论，以至争论，都是我们所希望的好事。

本书的编撰是在以教育部为牵头单位的政府部门的领导下进行，包括选聘编委在内。所选聘的编委包括许多在化学界贡献卓著的院士、学者，他们仍然活跃在科研第一线；而大多数编委和撰稿人则是年富力强的中青年学者，他们有高的学术水平，思想敏锐，锐意创新，在各自领域中已卓有成就。编委会在全书的编撰过程中，始终贯彻“尊重科学、热爱科学、普及科学”的求实精神，以提高广大群众的科学意识。因此，如果本书对普及科学、推动科学进步能起到一点微薄的作用，便是我们极大的收获和欣慰！尤其是期盼吸引广大青年学生将来有兴趣投身祖国壮丽的化学事业，让千变万化、创造新物质的化学科学造福于人类；如果有志青年学生在本书启发下致力于解决某一难题，为化学发展作出贡献，我们会更加欣慰！

可以看到，本书的确体现了我国化学科学的巨大进步，反映出我国化学科学光辉成就的一个侧面和部分缩影。因为书中所提出的化学“难题”或问题，正是

当今国际学科发展的若干前沿和研究热点，也是我国经济社会发展中迫切需要解决的问题。尽管这还是冰山一角，仍足以说明其富有前瞻性、先进性与重要性。本书出版后，我们诚挚地期待着广大读者能指出本书的缺点和不足，以便再版时得到改进和完善。

最后，我们衷心感谢撰写稿件的学者们，他们高的学术水平和认真严谨的科学精神，将镌刻在我国第一部“化学难题”的著作之中，奉献给广大读者；衷心感谢全体编委在征稿、审稿、整合、复审和定稿的一系列漫长过程中所付出的大量时间和精力，这里我特别要提到的是：佟振合院士、钱逸泰院士、侯建国院士、高松院士、张希院士、麻生明院士、梁文平教授、万立骏教授、孙世刚教授、江桂斌教授、赵新生教授、邵元华教授、马大为教授、江雷教授等编委的巨大努力和贡献；衷心感谢教育部科学技术司的领导和科学技术委员会秘书处同志的积极指导和精心的组织协调；衷心感谢科学出版社同志的大力支持和卓有成效的工作。本书凝聚着所有参与者同心同德、锐意创新、团结合作、无私奉献的精神，是集体智慧的结晶。它的出版是编者奉献给我国广大热爱科学读者的一份厚礼。

陈洪渊　谨识

2008年12月10日

目　录

晶体缺陷的测定及其与固体性质的关系

Crystal Defects：Determination and Their Relationship with Properties of Solids

任何事物都不是完美的，晶体也是如此。所有的晶体中都存在各种各样的缺陷。而这些缺陷大致分为如下几类[1,2]：点缺陷（零维缺陷，图 1）包括填隙原子、空位、替换杂质原子和填隙杂质原子；线缺陷（一维缺陷，图 2）包括边缘位错和螺旋（形）位错；面缺陷（二维缺陷）包括堆垛层错、孪晶界、多晶晶界等；体缺陷（三维缺陷）包括宏观的或亚微观的空穴、杂相等。

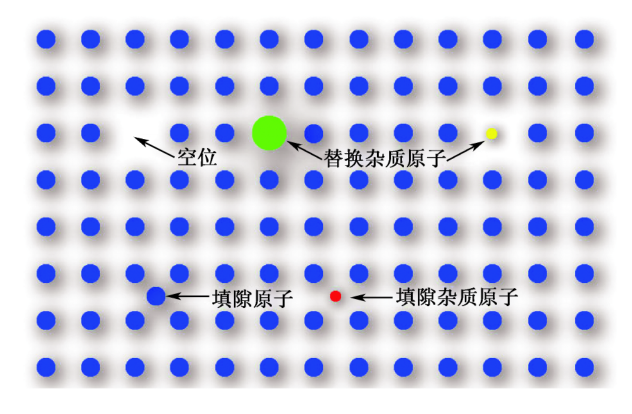


图 1　点缺陷示意图

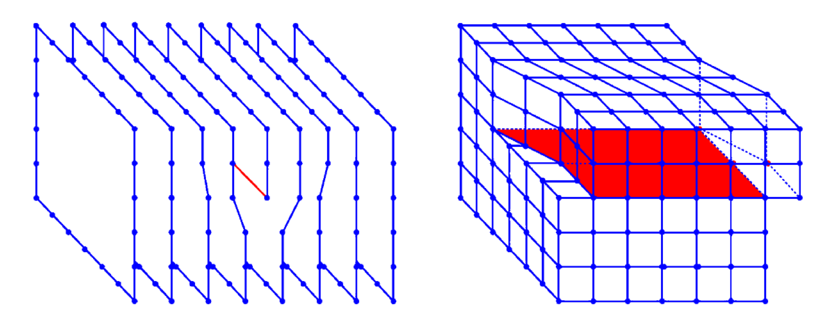


图 2　边缘位错（左，红线标记）和螺旋（形）位错（右，红色切面标记）示意图

晶体中形形色色的缺陷，影响着晶体的力学、热学、电学、光学等方面的性

质。因此，在实际工作中，人们一方面尽量减少晶体中的有害的缺陷，另一方面则利用缺陷来制造所需要的材料，即通过控制缺陷的类型和分布达到获得高性能材料的目的。

然而，对缺陷的控制是以对各种晶体缺陷的测定为基础的。缺陷区域可能只有晶格常数的数量级那么大，例如杂质、空位等点缺陷；也可能大到能用肉眼观察的程度，例如体缺陷等。20 世纪初叶，X 射线衍射方法的应用为晶体缺陷研究开辟了道路，使我们能够在原子水平上去认识并研究缺陷；20 世纪 50 年代以后，电子显微镜技术将显微组织和晶体结构之间的空白填补起来了，这项技术也成为了研究晶体缺陷的主要手段；而多种光谱及能谱技术对于澄清电子结构、缺陷性质和探测化学成分起了重要作用。但是，上述这些方法都有各自的优缺点。通过透射电子显微镜、扫描电子显微镜、场离子显微镜、原子探针技术（包括原子力显微镜和扫描隧道显微镜）我们可以直接观测各种类型的晶体缺陷而且能达到很高的分辨率。但是这些方法只能适用于精细样品，观测过程会给完整宏观晶体带来破坏；而且只能观测表面或者厚度非常薄的区域，不适用于观测大面积样品中的全部缺陷，因此不能非常明确地确定位错的类型和组态。X 射线衍射貌相法的观测不破坏样品，一次能拍摄全部貌相的图像，同时能够检测视场范围内晶体表面及体内的全部缺陷[3]。它的缺点是分辨率较差（只能在微米水平），成像时间较长等；而且由于低分辨率，在处理不同类型位错的杂乱分布的情况时，很难从衍射图中辨识出位错特有的衍射效应[4]。对多晶的缺陷观测，目前还没有完善的理论和技术，衍射貌相法大多用于观测近完整晶体中的单个缺陷。电子顺磁及核磁共振、穆斯堡尔效应、正电子湮没技术、深能级瞬态谱和傅里叶变换红外光谱等手段不能够定位这些缺陷，有些方法有时仅限于对半导体等材料的掺杂缺陷进行表征[5]。因此，在缺陷的测定方面，既适用于大面积观测又能以极高的分辨率确定各种晶体缺陷的类型及分布的技术依然是一个极具挑战性的难题。在实验观测基础上的理论计算比如拓扑学和非线性方程的求解能为缺陷的研究提供重要的理论指导，但这也是一个充满挑战的极有难度的领域[6]。

在固体材料的性质和功能方面，晶体的各种杂质和缺陷对固体的物性以及功能材料的性能都有着重要的影响[7~9]。半导体的电学、发光等性质很多也依赖于其中的杂质和缺陷；大规模集成电路工艺中控制和利用杂质及缺陷也是极为重要的。很多功能材料比如硬铁磁体、硬超导体、高强度金属等材料，其性能之所以强或硬，都依赖于材料中某种缺陷的运动。这种缺陷在硬铁磁体中是磁畴壁，在超导体中是量子磁通线[7,8]，在高强度金属中是位错线[7,9]。采取适当工艺以保持这些缺陷在材料的微结构上的稳定性，有利于保持甚至提高材料的技术性能。所以，在对晶体中缺陷的研究中，寻找控制晶体缺陷类型及组态分布的方法和规律是十分重要的。同时，以现有的科学技术水平，通过实验手段和生产工艺去针

对性地调节控制晶体缺陷以得到具有预期的优异性质的功能材料依然不能很好地实现，而且缺陷类型及分布与固体性质的关系也尚未完全理清。大多数高性能材料的制备都是依据大量实验摸索取得的经验规律而取得成功的，距离有目的的设计合成还相去甚远。

随着测量手段的不断改进和对晶体缺陷研究的不断深入，晶体缺陷的类型、移动、组态分布及内在的热力学和动力学等方面的一些规律将会逐步被揭示，同时晶体缺陷对材料的性质的影响规律也必将被逐步探明。理清“工艺-材料-功能”三者之间的关系，最终获得更多具有优异功能的材料，必将极大地促进材料科学的发展。

参 考 文 献

[1] Kleinert H. Gauge fields in condensed matter. Vol. II. Stresses and defects [M]. Singapore：World Scientific Press，1989，743～1456

[2] 黄昆原著，韩汝琦改编. 固体物理学 [M]. 北京：高等教育出版社，1988

[3] Ludwig W，Cloetens P，Härtwig J，Baruchel J，Hamelin B，Bastie P. Three-dimensional imaging of crystal defects by “Topo-Tomography” [J]. J. Appl. Cryst.，2001，34：602～607

[4] Hÿtch M，Houdellier F，Hüe F，Snoeck E. Nanoscale holographic interferometry for strain measurements in electronic devices [J]. Nature，2008，453：1086～1089

[5] Yesinowski J P，Purdy A P. Defects dynamics observed by NMR of quadripolar nuclei in Gallium Nitride [J]. J. Am. Chem. Soc.，2004，126：9166～9167

[6] Mermin N D. The topological theory of defects in ordered media [J]. Rev. Mod. Phys.，1979，51：591～648

[7] Lu L，Shen Y，Chen X，Qian L，Lu K. Ultrahigh strength and high electrical conductivity in Copper [J]. Science，2004，304：422～426

[8] Chen K C，Wu W W，Liao C N，Chen L J，Tu K N. Observation of atomic diffusion at twin-modified grain boundaries in Copper [J]. Science，2008，321：1066～1069

[9] Bringa E M，Caro A，Wang Y，Victoria M，McNaney J M，Remington B A，Smith R F，Torralva B R，van Swygenhoven H. Ultrahigh strength in nanocrystalline materials under shock loading [J]. Science，2005，309：1838～1841

撰稿人：陈接胜　李新昊

上海交通大学化学化工学院，chemcj@situ.edu.cn

无机有序多孔材料的设计合成

Design and Synthesis of Inorganic Ordered Porous Materials

无机有序多孔材料[1~8]在近半个世纪以来发展很快，它们被广泛地应用在吸附剂、非均相催化剂、各类载体、离子交换剂、洗涤品的添加剂以及能源、环境、生命科学、现代技术等领域。无机多孔材料种类繁多，从天然沸石到合成沸石，从低硅沸石到高硅沸石，从全硅分子筛到磷酸铝、氧化物、硫化物等分子筛，从八元环孔道到超大孔分子筛，从微孔分子筛到有序介孔材料和大孔材料，从纯无机材料到无机-有机杂化材料和金属有机骨架化合物。

多孔材料可以按它们的孔直径分为三类：小于 2 nm 为微孔（micropore）；2～50 nm 为介孔（mesopore）；大于 50 nm 为大孔（macropore）。结晶微孔材料的孔道是由它们的晶体结构决定的，有序介孔和大孔材料的孔径是由合成所用的模板（如胶束、液晶、纳米粒子等）决定的，因此孔径大小均一，材料的各种物理化学性质在很大程度上是可预测的。

沸石是最为典型的微孔材料，具有三维空旷骨架结构，可以看成是由一个或多个结构基本单元（SBU）连接而成，通过这些 SBU 不同的连接可以产生许多结构类型，笼可以看成是更大的建筑块，例如，从β笼（方钠石笼）出发，可以产生多个沸石结构（图 1）。不同结构的沸石和微孔分子筛具有不同的孔径和孔道形状，至 2008 年 9 月，国际沸石学会（IZA）的结构委员会已审定了 179 种

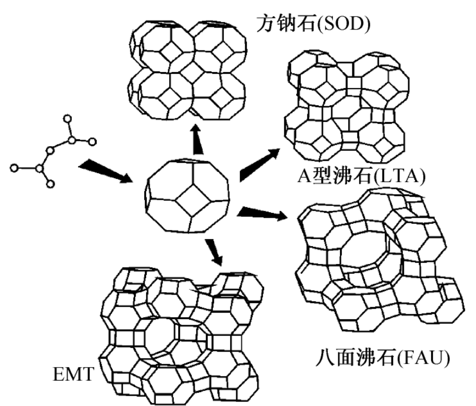


图 1　由方钠石笼组成的沸石结构

沸石结构，有序介孔材料也有十几种结构类型。

水热方法是沸石和分子筛最好的合成途径，合成有三个基本过程：硅铝酸盐水合凝胶的产生，水合凝胶溶解生成过饱和溶液，最后是结晶产物的晶化[5]。典型硅铝沸石生成机理有两个极端[1]，液相机理认为是在溶液中成核和晶化，所有反应物溶解进入溶液；固相机理认为无定形凝胶的结构重排（重结晶）成为沸石结构，液相组分不参加晶化过程。多数情况下真正的机理可能是有固相参与的液相机理。严格的固相机理（没有水或其他极性溶剂参与）在沸石合成中是不可能的。下面是一个研究得较为透彻的例子，四丙基铵（TPA）在 ZSM-5 沸石生成过程中起着结构导向作用[9]，围绕着 TPA 的水合层与水合的溶解度大的硅酸盐物种重叠生成最初的有机-无机复合物，水合层的水分子将重新取向以继续维持氢键网络，并允许建立 TPA 的烷基链和疏水性的氧化硅物种之间的范德华力接触，同时允许水分子从 TPA 和氧化硅物种周围有序水合层中放出（图 2）[9]，晶体的生长过程可能是通过一层叠一层的生长模式扩散到晶体的表面。

有序介孔固体的合成是在传统的沸石和分子筛基础上发展起来的，只是利用

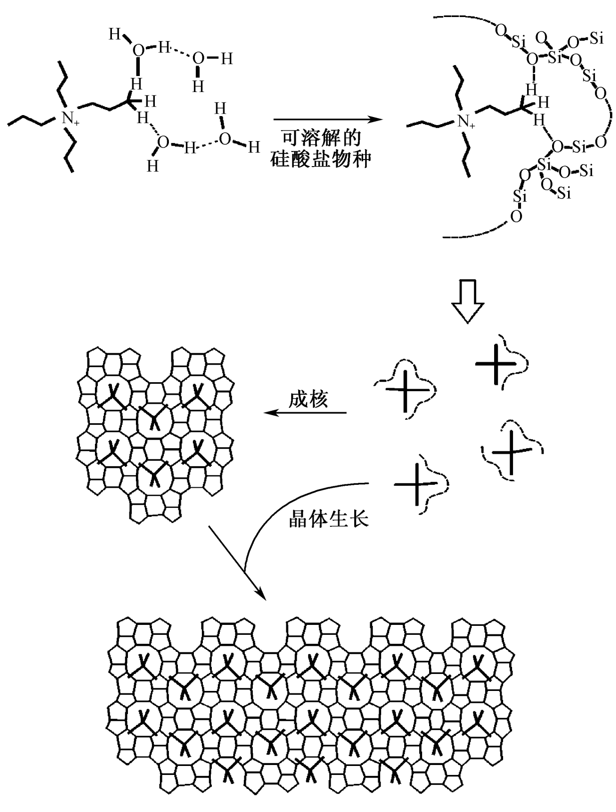
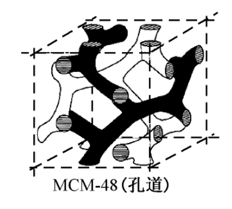


图 2　ZSM-5 生成机理[9]

表面活性剂形成的胶束作为几何构型模板剂，通过有机-无机离子间的静电作用，在分子水平上进行自组装合成，并形成规则的纳米级异质复合结构。从原子水平看，这些介孔和大孔材料是无序的、无定形的，但是它们的孔道是有序排列的，并且孔径大小分布很窄，是高层次上的长程有序。图3为经典的M41S系列介孔材料结构示意图。


MCM-41


MCM-48(孔道)


MCM-48(孔壁)

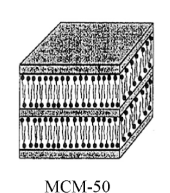

MCM-50

图3　M41S系列介孔材料结构简图

无机多孔材料大都是通过自组装（self-assembly）方法制备的，就是将几种简单的原料化合物混合在一起，经过一定条件下的反应，得到某种产物。这种方法的优点是操作简单，缺点是难以了解其反应过程，可控性差。材料合成与制备的手段仍主要处于反复试验的实验基础上，随着社会需求的不断增长，探索减少筛选盲目性，发展经济高效的新方法，开拓以功能为导向创造新物质的途径，已成为新世纪合成化学发展的关键问题。如何通过调控合成条件和过程来有效地控制和改善产物的结构与组成，从而达到具有特定性质与功能的多孔材料的定向设计合成，一直是无机合成化学家们所关注的重要课题[10]。

实现有序孔材料定向设计合成的主要难点在于对合成过程中的化学过程缺乏明确的认识，目前还缺乏特别有效的实验手段来直接观察和分析合成反应的详细过程。现在多数合成可称为黑箱反应，在原子和分子层次上对沸石、分子筛和介孔材料生成机理和详细过程的认识很不够，并且是十分困难的，因为整个晶化或有序化涉及太多的反应物种类、化学反应和平衡，成核可能涉及不同物种的参与和复杂的组装过程，成核和晶体生长又多在非均相混合物中进行，反应前后的整个体系的自由能变化不大，多数情况下主要是动力学过程控制合成产物。因此反应原料的种类与状态、各种合成因素（包括温度、时间、反应物源和类型、pH、使用的无机或有机阳离子、陈化条件、反应釜等）在合成中起非常重要的作用。

多孔材料生成机理的研究是认识合成化学过程的核心，机理研究的关键是客体物种在微孔分子筛和介孔材料合成中的作用（模板、结构导向、平衡电荷、孔道填充、调节合成体系）问题，分子筛合成中的模板作用不像生物过程和高分子聚合过程的模板作用那样明显，通过改变条件和反应组成一种有机物能导致几种骨架结构的生成，并且模板剂的尺寸和形状与孔道或笼的尺寸和形状的关系有时并不密切。一种有机胺又能生成多种结构（如二正丙胺可以生成近十种磷酸铝分

子筛结构），在这些情况下，有机胺不是起着真正的模板作用，而是主要起结构导向作用。

无机多孔材料的设计与定向合成的内容是从材料的性质与功能出发来设计合成过程，涉及材料合成化学所面临的关键问题和主要研究方向：①材料的结构控制，各类不同的化学、物理、生物等应用需要稳定的不同结构的孔结构，现在已有的材料远远满足不了需要；②材料的组成调控，如在石油工业应用较广的高硅Y型沸石还不能一步直接合成，某些功能团修饰的介孔二氧化硅材料的合成还十分困难；③有序介孔材料的孔壁结构的控制，介孔材料的孔径能够满足涉及大分子的应用，但无定形孔壁的物理化学性质及稳定性等远不及沸石材料，不能完全满足实际需要；④材料的多层次有序化以及形体合成，现代的实际应用要求化学家们直接合成出有用的材料而不是原料，高质量高性能的有序或结晶的孔材料薄膜、纳米粒子等可以直接使用的形态是许多应用领域所需求的；⑤低成本与绿色化合成，多数孔材料合成所需的模板剂的成本很高，制备过程中还会产生对环境有害的物质；⑥全新材料的探索，基于传统的合成知识与技术，基于功能和性能导向开发新的孔材料，如微孔碳和介孔碳、介孔高分子聚合物、半导体、金属有机骨架聚合物（MOF）等。从设计合成角度来看，这几方面具有共性：都与原子和分子层次的合成机理以及详细的反应过程研究密切相关。

无机有序多孔材料的定向设计合成是完全能够实现的，随着技术的进步和知识的积累，尤其是各类分析手段的综合运用以及计算机的辅助，离目标越来越近。例如原位实验（包括研究短程的NMR和EXAFS、中程的SAXS/SANS和长程的X射线和中子衍射）已经开始显示它们在机理研究方面的威力，使我们更深入、系统地理解合成过程。开发新合成体系（氟离子合成体系、非水体系、离子液体、超临界状态等）、探索新合成途径（选用不同种类的模板与结构导向机制、硬模板的应用、有效的合成后处理与修饰改性等等）、应用新合成技术与理念（高分子材料及纳米材料合成方法的移植、有机合成方法的利用、组合化学、仿生合成、微波加热等）促使我们根据实际需要，设计并合成出更多性能优异的有序多孔材料，使其在人类生活中发挥更重要的作用。

参考文献

[1] 徐如人，庞文琴. 分子筛与多孔材料化学［M］. 北京：科学出版社，2004

[2] Auerbach S M，Carrado K A，Dutta P K. Handbook of zeolite science and technology［M］. New York：CRC，2003

[3] Cejka J，van Bekkum H，Corma A，et al. Introduction to zeolite molecular sieves［M］. 3rd ed. Amsterdam：Elsevier Science，2007

[4] Davis M E. Ordered porous materials for emerging applications［J］. Nature，2002，417

(6891)：813～821

[5] Cundy C S, Cox P A. The hydrothermal synthesis of zeolites: History and development from the earliest days to the present time [J]. Chemical Reviews, 2003, 103 (3): 663～701

[6] Davis M E, Lobo R F. Zeolite and molecular sieve synthesis [J]. Chem Mater, 1992, 4: 756～768

[7] Yu J H, Xu R R. Rich structure chemistry in the aluminophosphate family [J]. Accounts of Chemical Research, 2003, 36 (7): 481～490

[8] Wan Y, Zhao D Y. On the controllable soft-templating approach to mesoporous silicates [J]. Chemical Reviews, 2007, 107 (7): 2821～2860

[9] Burkett S L, Davis M E. Mechanism of structure direction in the synthesis of Si-ZSM-5-an investigation by intermolecular H-1-Si-29 Cp MAS NMR [J]. Journal of Physical Chemistry, 1994, 98: 4647～4653

[10] Xu R R, Pang W Q, Yu J H, et al. Chemistry of zeolites and related porous materials: Synthesis and structure [M]. Hoboken: Wiley-Interscience, 2007

撰稿人：霍启升
吉林大学化学学院，huoqisheng@jlu.edu.cn

金刚石的化学合成

Chemical Synthesis of Diamond

“点石成金”一直是人们的梦想，早在公元2世纪左右，炼金术就已初具雏形，但是这一梦想终究未能实现。金刚石卓越的物理化学性质及其作为钻石的光彩闪烁形象吸引了众多的科学家投入到金刚石的研究中。1772年，法国科学家拉瓦锡燃烧金刚石发现产物中仅有二氧化碳，1796年，英国科学家S. Tennant通过精确燃烧实验首次进行了定量分析，证明了金刚石和石墨都是碳的同素异构体，从此人们总想实现“点碳成金刚石”的梦想。这就是金刚石合成的起因。

1955年美国科学家F. P. Bundy等[1]在1300℃、5.5万atm的条件下成功地把石墨转变成金刚石，在他们的文章中表明了实验由公司的同事进行了完全独立的重复。此后此项研究已成为生产粉体金刚石的一种主要技术。

$$\text{石墨}\xrightarrow[5.5\text{万 atm}]{1300℃}\text{金刚石}$$

1988年N. R. Greiner等[2]报道了TNT爆炸法制备纳米级金刚石粉末，拉曼（Raman）光谱未见报道，可能粉体质量有待提高。实验可以重复，也实现了产业化。

1997年，美国宾州大学X. Z. Zhao等[3]通过加金刚石晶种水热生长成功制得金刚石，但加入的金刚石晶种给新形成的金刚石鉴定带来某种困难。

$$\text{Ni}+\text{玻璃状碳}+\text{金刚石晶种}\xrightarrow[H_2O]{800℃,\ 1500\text{atm}}\text{金刚石}$$

1968年金刚石的膜由J. C. Angus等[4]采用CVD技术以CH_4或C_2H_2等为原料在高温下气相外延成膜，开创了另一种化学合成技术，该技术仍为高温条件，但压力很低，目前该技术也实现了产业化。CVD化学反应制金刚石膜的成功，使得人们明白在较低压力和较低温度下化学制备金刚石是可能的。

1998年李亚栋、钱逸泰等[5]报道了CCl_4-金属Na熔体还原Co-Ni合金催化合成含有石墨的黑色金刚石粉末。X射线衍射（XRD）和拉曼光谱证实了金刚石的形成（图1）。

$$CCl_4+4Na\xrightarrow{700℃,\ \text{Co-Ni}}C\text{（金刚石）}+4NaCl$$

随后刘建伟、钱逸泰等[6]用金属镁取代上述反应中的金属钠获得了具有八面体的微米级n-金刚石，并用XRD和拉曼光谱证实产物为金刚石(图2)。

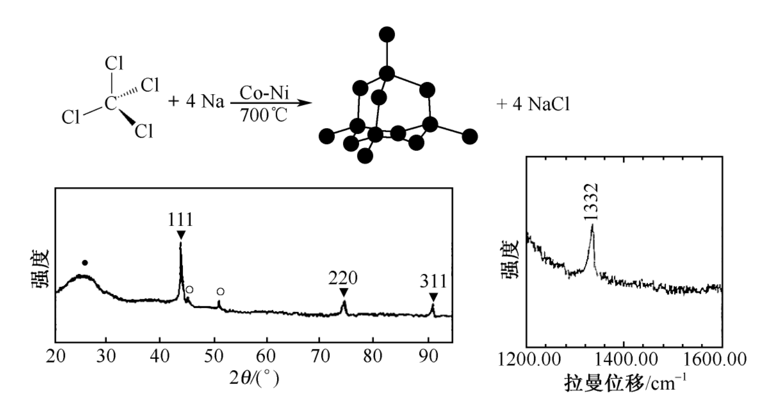


图 1　所得产物的 XRD 和 Raman 光谱图

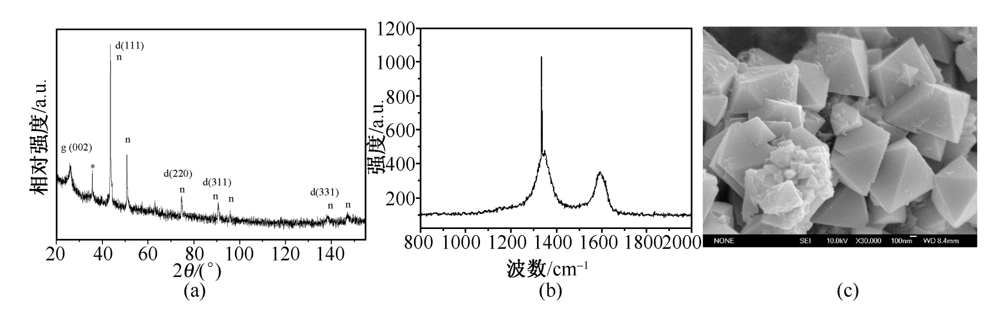


图 2　所得产物的 XRD 光谱图（a）（n-金刚石的衍射峰用“n”标出，立方金刚石的衍射峰用“d”标出，石墨的衍射峰用“g”标出）、Raman 光谱图（b）和产物的场发射扫描电镜图（c）

2001 年伊利诺伊大学 Y. Gogotsi 等[7]在 1000℃常压条件下，用氯气加少量氢气处理立方碳化硅（SiC），在此过程中硅氯化成四氯化硅挥发，剩下的碳中含有金刚石。虽然文章中说此种技术将来可能规模生产，但文中仅有电子衍射，未提供 XRD 图谱，也许是样品量不够。

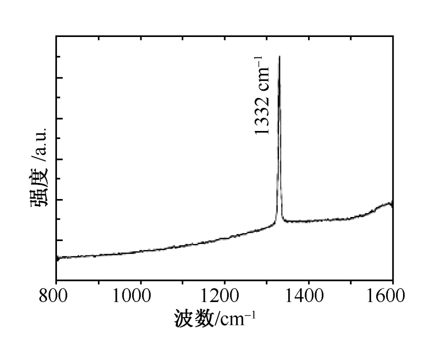
$$SiC + 2Cl_2 \xrightarrow{1000℃} SiCl_4 + C（金刚石）$$

普林斯顿大学地球科学系 De Subarnarekha 等[8]认为 X. Z. Zhao 和李亚栋的化学合成金刚石的工作为深入理解地热条件下天然金刚石的形成提供了新的机理：“最后，Zhao 等和李亚栋等最近的实验中使人联想到在黑金刚石的形成过程中，可能还涉及其他因素。这两位作者的工作显示，在明显低的压力、温度和水热条件下，金刚石可以长在数十毫米大小的团聚体中…… 李亚栋等的反应使用四氯化碳作为碳源，Na 作为还原剂，Ni-Co 作为催化剂……”

但考虑到地壳中不存在四氯化碳，2003 年陈乾旺、楼正松、钱逸泰等[9]报道了用干冰（固体 CO_2）、金属钠，在不锈钢反应釜中 440℃还原热解法合成出

微米级金刚石，合成的金刚石有的具有八面体形貌，Raman 光谱非常窄，表明金刚石质量有所提高（图 3）。

$$\text{固体 } CO_2 + Na \xrightarrow{440℃} \text{金刚石} + \text{石墨} + Na_2CO_3$$



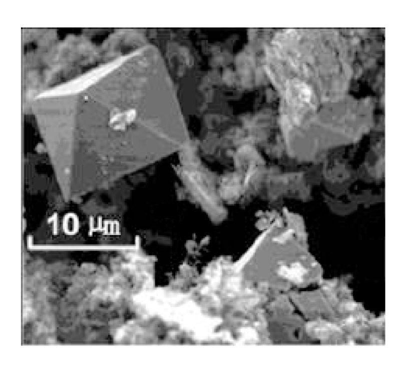


图 3　所得金刚石的 Raman 光谱图和场发射扫描电镜图

该工作发表后，Hermann Sachdev[10] 提出质疑："即使陈和合作者提供的数据是正确的，这些数据也不能作为合成出金刚石的唯一和重要的证据，因为无法分辨出所报道的金刚石的分析数据（XRD，拉曼光谱和 SEM 图像）与其他相同尺寸和形貌（碎的，裂的）人工合成或天然金刚石的数据。"

2004 年，中国科学技术大学邀请了北京大学和南京大学等有关方面专家，以干冰和金属钠为反应原料，在所提供的 50 多个不锈钢反应釜中随机选取了 30 个作为反应器，十个一组进行该条件下的金刚石合成验证工作，本实验中所生成的反应产物经 $CHBr_3$（密度：2.87～$2.9g/cm^3$）做萃取液来分离石墨（1.9～$2.3g/cm^3$）和金刚石（3.47～$3.52g/cm^3$）。在其中一组反应釜中制备并检测出金刚石物相及颗粒，在反应产物中的 X 射线粉末衍射谱图上发现了金刚石 (111)，(220) 及 (311) 三个特征衍射峰（图 4），在同一金刚石颗粒三个不同位置，均以激光显微拉曼光谱观察到了金刚石的特征拉曼位移（$1332.5cm^{-1}$）。

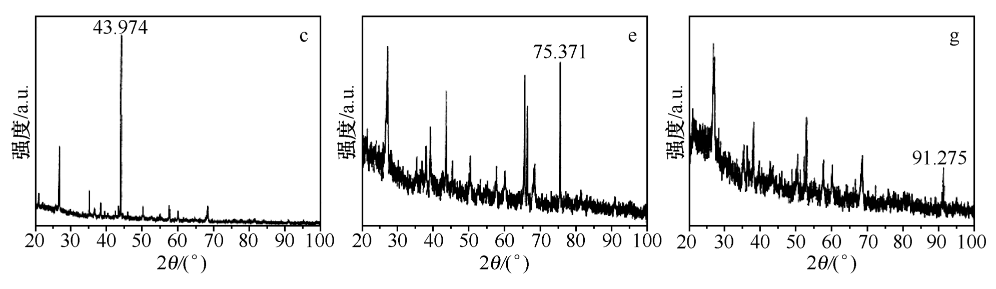


图 4　XRD 光谱图

c，e，g 是 θ—2θ 摇摆扫描结果分别对应于（111），（220），（311）衍射峰

两者都证实了以干冰为原料合成金刚石工作的可重复性（图 5）。

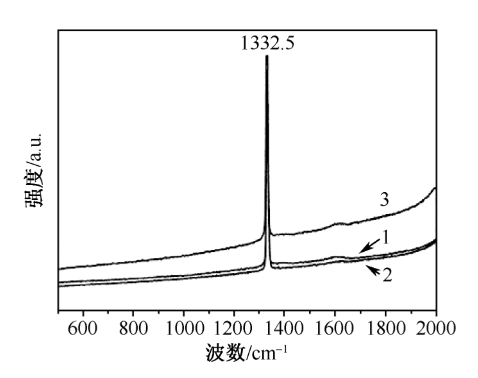


图 5　Raman 光谱图

三条谱线分别对应于同一颗粒的中部（曲线 1）、上部（曲线 2）、下部（曲线 3）进行测试后得到

纵观金刚石化学合成的历史，可以看出，虽然其合成与制备进展不断，但反应过程重现有难度，目前对所发展合成方法及其反应机理认识尚待深入，因此寻求与发现新的合成反应途径与催化剂，认识反应的过程与机理，提高合成制备过程的重现性对化学、材料科学与地球科学将具有重要的科学意义。

参 考 文 献

[1] Bundy F P, et al. Nature, 1955, 176: 51
[2] Greiner N R, et al. Nature, 1988, 333: 440
[3] Zhao X Z, et al. Nature, 1997, 385: 513
[4] Angus J C, et al. J. Appl. Phys., 1968, 39: 3915
[5] Li Y D, Qian Y T, et al. Science, 1998, 281: 246
[6] 刘建伟. 微尺度碳材料的合成、结构及性能. 合肥：中国科学技术大学，2003
[7] Gogotsi Y, et al. Nature, 2001, 411: 283
[8] Subarnarekha De. Earth and Planetary Science Letters, 1998, 164: 431
[9] Lou Z S, Chen Q W, Qian Y T, et al. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125: 9302
[10] Sachdev H. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43: 4696

撰稿人：钱逸泰
中国科学技术大学化学与材料学院，qianyt@ustc.edu.cn

高透量无机分离膜的制备

Preparation of High-Flux Inorganic Separation Membrane

能源问题对当今世界的发展具有重大影响，节能是当前科学研究的热点之一。在化工生产方面，产品的提纯与分离消耗了大量的能量，热量用于蒸发化工产品，又在冷凝过程中白白浪费掉。气体分离方面，为了将气体混合物分开，大量能量用于给混合物降温，而使用时又要将其恢复到室温，这一过程中，能量也不得不被浪费。因此，使用低能耗方法分离物质可以使能源的消耗大大减少。而膜分离正是一种新兴的低能耗分离方法。

膜是把两个物相空间隔开而又使之互相关联，发生质量和能量传输过程的一个中间介入相。膜分离过程跟人们熟知的传统分离方法如蒸发、分馏相比，其突出的优点是效率高，能耗低，操作条件温和简易，加之还有若干其他特点，因此应用广泛，发展迅速，在食品饮料、医药卫生、生物技术、化工冶金、环境工程等领域发挥着愈来愈重要的作用[1]。

在膜和膜技术发展历史上，开发较早而得到广泛应用的是各种有机高分子膜材料，但由于其不耐高温，易受酸碱腐蚀、细菌侵蚀，强度低，易泡胀，出现皱褶等缺点，而无法完全满足膜分离过程的需要。无机膜在近十年来发展迅速，与聚合物膜相比，具有一系列独特的优点，如耐高温，化学稳定，耐腐蚀，力学强度高，结构稳定和易于清洗再生等，尤其适应膜分离过程在高温、苛刻环境下实际应用的需要，因而在食品饮料、医药卫生、生物技术、化工冶金、环境工程、生物技术以及新型能源方面有着广泛的技术应用，是一个方兴未艾的高新技术领域[2~5]。

目前实用型的无机膜均是在大孔径的多孔支撑体表面制备一层或多层孔径更小的起分离作用的薄层，从侧面看是不对称的，称为非对称复合膜，也称为支撑体膜。这样既增加了膜的机械强度，又提高了膜的分离性能。不同材质的膜可以分为多孔膜与致密膜两类。多孔膜主要用于微滤和超滤或纳滤，已经广泛商品化、实用化。而致密膜尚处于研究阶段，主要集中于氧离子导电膜（如 Y_2O_3 稳定的 ZrO_2）和离子/电子混合导电膜（如钙钛矿型的复合氧化物），以及透氢性的金属膜（如 Pd 或 Pd 合金膜）和质子导体膜（如 $BaCeO_3$ 基复合氧化物，Li_2SO_4 基材料）等。

无机分离膜具有聚合物膜无可比拟的优点，但仍存在着很多的问题，等待科

学工作者去克服。衡量膜的性质的优劣，其基本的标准有三个：①膜的渗透率；②膜的选择性；③膜的稳定性。其中最主要的就是如何获得高渗透率的无机膜以满足工业应用的要求，这正是目前无机膜走向工业应用的最大障碍，因为无机物的刚性结构，导致其不能像高分子一样通过化学键的振动形成大量通道以使混合物分离，这样就降低了膜的分离速率，但这些化学键又正是无机膜优良稳定性的关键，这就决定我们只能从宏观尺度上对其进行修饰，最普遍的方法就是降低膜的厚度，获得尽可能薄的膜。在这里，我们用受到广泛关注的分子筛膜为例，看看科学工作者是如何为解决这一问题而努力的。

在分离领域，最具前景的无机膜当数沸石分子筛膜，沸石分子筛是具有规则孔道结构的多孔晶体，由于其孔道规则且孔径大小正好在多数分子的尺寸范围之内，因此这种材料有望被制成膜以实现高效的选择性分离[6]。目前，科学工作者为合成具有选择分离性能的分子筛膜做出了很大努力。Tsaptsis 等[7]报道了 MFI 分子筛膜对二甲苯异构体有分离作用，对二甲苯和其邻位、间位异构体的分离系数为 3.8。Sano 等[8]对 Silicalite-1 分子筛外壁表面的羟基用硅烷化试剂修饰，使其分离系数提高 3～9 倍。分子筛膜的研究已经在某些分离领域显示了良好的分离性能并在有机物脱水中得到了商业应用。但分子筛膜的发展面临着很大的挑战。从分子筛膜的气体渗透数据可以发现，分子筛膜的分离选择性较好，但其渗透率较低，这是制约分子筛膜发展的最重要的因素。如何提高分子筛膜的渗透率将是分子筛膜领域最富有挑战性的工作，这也是实现分子筛膜商业应用的重要要求。

科学研究的目的是为了造福人类，为了将分子筛膜的研究推向应用，实现其商业化，高渗透率的分子筛膜是必不可少的。为了实现膜的高渗透率，科学工作者从几个方面提出了解决的办法。其中最基本的解决方案就是降低膜的厚度，因为膜越薄，待分离物分子透过膜所需的路径就越短，对于在与自身动力学直径几乎相同的分子筛孔道中运动的分子，几微米距离的减少就可以大大降低其通过的时间，提高膜的渗透率。Noble 等[9]报道了在多孔陶瓷表面合成的 SAPO-34 分子筛膜，厚度仅为 4～5μm，用于分离 CO_2/CH_4 混合物，可承受 7 MPa 的压力，渗透率达到 10^{-6} mol/（m^2·s·Pa）数量级，有望用于天然气管道中的二氧化碳的清除。但是由于目前常用的载体一般为多孔的陶瓷片或金属片，厚度为数毫米，多空载体中堆积的分子筛晶体会极大地降低膜的整体渗透效率。为此我们则采取了另一种思路，通过改进载体实现气体的高效分离。我们选择不锈钢金属网为载体，通过二次生长的方法合成了 LTA 型分子筛膜[10]和 Silicalite-1 型分子筛膜[11]并用于氮氧分离和二氧化碳的回收，其渗透效率较目前普遍使用的分子筛膜高一个数量级以上，而且此载体提供的钢筋混凝土结构也有效地提高了膜的机械强度。相信在不久的将来，这种高效率的分离膜将为气体分离、醇水分离及海

水淡化等高能耗领域带来前所未有的变革。

同样的道理，为了获得高渗透率的无机分离膜，实现无机膜的广泛应用，目前的主要切入点也是获得尽可能薄的无机膜，主要采用的方法包括溶胶凝胶法、化学/ 物理气相沉积法、阳极氧化法、旋转涂覆法和无电极电镀法等[1]，近年来，组装（assemble）技术和单层膜（ monolayer）的发展也有力地促进了这一目的的实现，再次显示了学科交叉的重要性。

作为实现低能耗分离的新型材料，无机膜吸引了广大科学工作者越来越多的注意。在能源问题日益严重的今天，发展高渗透率无机膜将会引起化工工艺的重大变革，实现节约能源的目的。

参 考 文 献

[1] 徐如人，庞文琴. 无机合成与制备化学［M］. 北京：高等教育出版社，2001

[2] Bhave R R. Inorganic membranes，synthesis，characterization and application［M］. New York：Van Nostrand Reinhold，1991

[3] 孟广耀，周明，彭定坤. 多孔陶瓷膜制备，表征及其应用［J］. 薄膜科学与技术，1991，4 (3)：52

[4] 孟广耀. 无机膜研制和应用的现状和发展趋势［J］. 自然杂志，1996，18 (3)：151～156

[5] 周明，孟广耀，彭定坤，赵贵文. 无机膜：新的工业革命［J］. 膜科学与技术，1992(12)：1

[6] Tavolaro A，Drioli E. Zeolite Membranes. Adv. Mater.，1999，11 (2)：975～996

[7] Xomeritakis G，Tsapatsis M. Chem. Mater.，1999，11：875

[8] Sano T，Hasegawa M，Ejiri S，Kawakami Y，Yanagishita H. Micro. Mater.，1995，5：179

[9] Carreon M A，Li S G，Falconer J L，Noble R D. J. Am. Chem. Soc.，2008，130：5412

[10] Yin X，Zhu G，Yang W，et al. Adv. Mater.，2005，17：2006

[11] Guo H，Zhu G，Li H，et al. Angew. Chem. Int. Ed.，2006，45：7053

撰稿人：朱广山

吉林大学无机合成与制备化学国家重点实验室，zhugs@mail.jlu.edu.cn

上转换发光材料及其应用

Upconversion Luminescent Materials and Their Applications

在光致发光过程中，若材料吸收两个或更多光子后只发射一个光子，其发射光的波长将短于激发光［如图 1（b）］，这种现象称为上转换发光。

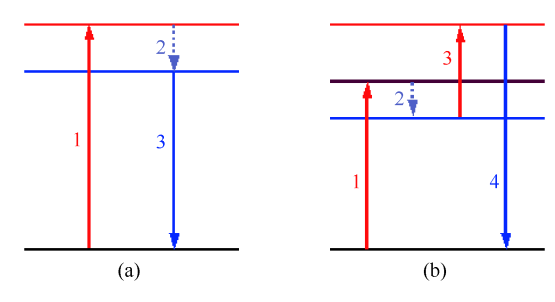


图 1　(a) 单光子激发发光过程：发射光（3）的光子能量小于激发光（1）的光子能量，通过与晶格作用，部分能量（2）转化为热能；(b) 双光子激发发光过程：发射光（4）的光子能量来源于过程（1）和（3）的两个光子能量，同时也有部分能量（2）转化为热能

从图 1（a）可见，通常的光致发光过程中，材料吸收较高能量（较短波长）的激发光后，产生低能量的发射光，即发射光的波长长于激发光。与普通光致发光过程不同的是，上转换发光具有较大的反 Stokes 位移，材料中需存在较长寿命的中间能级或亚稳态，同时实现上转换发光也需要较强的激发光源。若材料能够实现上转换发光，就可能将肉眼看不见的长波长的光转换为可见光，在激光、显示、防伪等信息科学和技术领域将有着重要的应用，也将在生物医学等方面开拓新的研究和应用领域。

早在 1931 年，Göppert-Meyer 就已从理论上预言了多光子激发过程[1]。基于激光技术的建立和发展[2]，上转换材料及其机理研究才得以系统开展。20 世纪 60 年代，Auzel 等详细研究了稀土离子掺杂材料的激发态吸收、能量传递及合作敏化引起的上转换发光现象[3]。1979 年，Chivian 报道了上转换发光中的光子雪崩现象[4]。1971 年，Johnson 等在 $BaYb_2F_8Yb:Ho$ 和 $BaYb_2F_8Yb:Er$ 体系，77K 下用闪光灯泵浦首次实现了绿色上转换激光[5]。随着对短波长全固态激光器的发展需求，上转换激光材料研究在近 20 年更加引人注目。基于泵浦源、

上转换材料的研究发展，以及对激光机理认识的深入，目前含稀土材料体系的上转换激光已覆盖了整个可见光波段[6]。1986 年，Silversmith 在 $YAlO_3$ ∶Er 体系首次实现了连续波上转换激光[7]；1987 年，Antipenko 在 $BaYb_2F_8$ ∶Er 体系首先实现了室温下的上转换激光[8]。结合光纤技术材料的发展，上转换激光器的输出功率和能量效率得到了显著的提高[9]，目前以稀土掺杂的重金属氟化物玻璃光纤等体系已经实现了室温下的上转换连续波激光输出[10]。

近年来，人们拓展了对上转换材料体系的研究，在有机染料、半导体等体系也取得了突出的研究进展[11,12]。伴随着纳米科学和技术的迅猛发展，上转换发光材料的可控制备和生物应用又成为新世纪无机材料科学中的研究热点[13~15]。正是由于上转换发光材料在材料科学、信息科学、纳米科学和生命科学，以及在全固体激光、生物医学诊断、高性能显示等相关前沿技术中的重要作用，使领域的研究吸引了不同学科、不同领域的科学和技术研究者。

目前，最具价值的上转换材料依然是稀土掺杂的金属氟化物体系[16]，上转换发光可由激发态吸收或连续能量传递产生。图 2 为该体系掺杂稀土离子 Yb^{3+} 分别与 Er^{3+} 和 Tm^{3+} 之间的能量传递及上转换发射过程示意图，通过 987 nm 中等强度的近红外连续激光激发就可以观察到来自 Er^{3+} 的红色或绿色发光，以及来自 Tm^{3+} 的蓝色发光。该类与共掺杂的稀土离子上转换发光是通过处于激发态的 Yb^{3+} 向 Er^{3+} 或 Tm^{3+} 的能量传递实现的，其中 Er^{3+} 或 Tm^{3+} 的发光可通过两

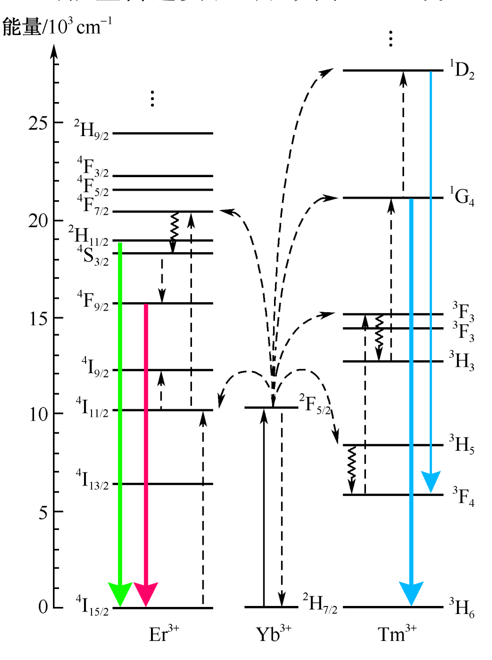


图 2　稀土掺杂氟化物体系 Yb，Er/Tm 的上转换发射过程

个或两个以上光子的吸收过程实现。

目前上转换材料方面的重要科学问题在于如何获得能量转换效率高、能够由低功率密度的激光激发、在室温下具有高效上转换发光的材料体系，并研究其发光过程和机理，发展新型器件，开拓其在相关技术领域的应用。

主要的研究方向包括：

（1）探索新型上转换发光材料体系，研究不同组成（有机固体、高分子固体、无机晶态材料）、形态（单晶、纳米晶及其有序组装、薄膜）材料及原理器件的可控制备方法；

（2）将理论和实验研究相结合，通过测量上转换发光在脉冲激发后发射强度随时间变化的动力学过程，研究相关材料的激发和能量传递机理，为材料应用和新材料探索提供基础；

（3）充分利用上转换材料的性质特点，开拓其在信息、生物医学等领域的应用。

参 考 文 献

[1] Göppert-Meyer M. Elementartakte mit zwei quantensprüngen [J]. Ann. Phys., 1931, 9: 275～294

[2] Maiman T H. Stimulated optical radiation in ruby [J]. Nature, 1960, 187: 493～494

[3] Auzel F E. Materials and devices using double-pumped phosphors with energy-transfer [J]. Proc. IEEE, 1973, 61 (6): 758～786

[4] Chivian J S, Case W E, Eden D D. The photon avalanche: a new phenomenon in Pr^{3+}-based infrared quantum counters [J]. Appl. Phys. Lett., 1979, 35 (2): 124～125

[5] Johnson L F, Guggenheim H J. Infrared-pumped visible laser [J]. Appl. Phys. Lett., 1971, 19 (2): 44～47

[6] Kaminskii A A. Laser crystals and ceramics: recent advances [J]. Laser & Photon. Rev., 2007, 1 (2): 93～177

[7] Silversmith A J, Lenth W, Macfarlane R M. Green infrared-pumped erbium upconversion laser [J]. Appl. Phys. Lett., 1987, 51 (24): 1977～1979

[8] Antipenko B M, Dumbravyanu R V, Perlin Yu E, Raba O B, Sukhareva L K. Spectroscopic aspects of $BaYb_2F_8$-Tm laser medium [J]. Opt. Spectrosc. (USSR), 1985, 59 (3): 377～380

[9] McFarlane R A. Upconversion laser in BaY_2F_8 : Er 5% pumped by ground-state and excited-state absorption [J]. J. Opt. Soc. Am. B, 1994, 11 (5): 871～880

[10] Shikida A, Yanagita H, Toratani H. Al-Zr fluoride glass for Ho^{3+}-Yb^{3+} green upconversion [J]. J. Opt. Soc. Am. B, 1994, 11 (5): 928～932

[11] He G S, Markowicz P P, Lin T C, Prasad P N. Observation of stimulated emission by direct three-photon excitation [J]. Nature, 2002, 415: 767～770

[12] Larson D R, Zipfel W R, Williams R M, Clark S W, Bruchez M P, Wise F W, Webb W W. Water-soluble quantum dots for multiphoton fluorescence imaging in vivo [J]. Science, 300: 1434～1436

[13] van de Rijke F, Zijlmans H, Li S, Vail T, Raap A K, Niedbala R S, Tanke H J. Up-converting phosphor reporters for nucleic acid microarrays [J]. Nat. Biotech., 2001, 19: 273～276

[14] Kim S, Lim Y T, Soltesz E G, De Grand A M, Lee J, Nakayama A, Parker J A, Mihaljevic T, Laurence R G, Dor D M, Cohn L H, Bawendi M G. Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping [J]. Nat. Biotech., 2004, 22: 93～97

[15] Mai H X, Zhang Y W, Si R, Yan Z G, Sun L D, You L P, Yan C H. High-quality sodium rare-earth fluoride nanocrystals: controlled synthesis and optical properties [J]. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128 (19): 6426～6436

[16] Downing E, Hesselink L, Ralston J, Macfarlane, R. A three-color, solid-state, three-dimensional display [J]. Science, 1996, 273: 1185～1189

撰稿人：严纯华 孙聆东

北京大学化学与分子工程学院，yan@pku.edu.cn

高性能非线性光学材料

High Performance Nonlinear Optical Materials

非线性光学材料已成为材料科学的一个重要组成部分。其发展与激光技术的发展密切相关。在激光问世之前，人们对光学的认识仅限于线性光学。实际上，光电场所感应的电极化强度与入射光电场强度的关系式应为

$$P(r,t)=\varepsilon_0\chi^{(1)}\cdot E+\varepsilon_0\chi^{(2)}:EE+\varepsilon_0\chi^{(3)}\vdots EEE+\cdots \tag{1}$$

式（1）等号右边第一项为线性电极化强度，而后面的第二、第三项以至更高幂次项即为非线性光学效应的根源。$\chi^{(2)}$、$\chi^{(3)}$分别为二阶及三阶非线性极化率张量，它们以及更高阶非线性极化率张量$\chi^{(n)}$是表征光与物质非线性相互作用的基本参数。由于过去人们得到的光源太弱，以至二阶、三阶等非线性光学效应处于测量灵敏度以下，而无法被发现[1]。随着激光技术的发展和可调谐激光器的出现，非线性光学器件发展迅速，激光倍频、混频、参量振荡与放大；电光调制、偏转、Q开关和光折变器件等相继出现。以上的这些研究与应用，对非线性光学材料提出了更多更高的物理、化学性能的要求，也促进了非线性光学材料的迅速发展。

非线性光学材料种类繁多，激光频率转换（变频）晶体材料是其中最具代表性的一种。变频晶体主要用于激光倍频、和频、差频、多次倍频、参量振荡和放大等方面，以便拓宽激光辐射波长的范围，并可开辟新的激光光源。按其透光波段范围，可将已发现的非线性光学频率转换晶体分为以下三类[2]：

（1）红外波段的频率转换晶体。研究较多的红外波段频率转换晶体主要以黄铜矿型晶体为主，如：$AgGaS_2$、$CdGeAs_2$和Tl_3AsSe_3等晶体。这些晶体的突出优点是它们的红外窗口宽且非线性光学系数大，但其晶体生长以及完整晶体的获得较为困难，使其能量转换效率受到晶体光学质量和晶体尺寸大小的限制，从而得不到广泛的应用。

（2）可见-红外波段的频率转换晶体。在这个波段内，科学家们做了大量的工作，也取得了丰硕的研究成果。具有代表性的有磷酸盐、碘酸盐和铌酸盐晶体。磷酸盐晶体可分为KDP（KH_2PO_4）型晶体和KTP（$KTiOPO_4$）晶体两大类。KDP型晶体包括磷酸二氢铵、磷酸二氢钾……砷酸二氢铵、砷酸二氢钾……以及氘代KDP型晶体——磷酸二氘钾、砷酸二氘铯等。KDP型晶体适宜水溶液法或重水溶液法生长。自20世纪60年代初激光技术出现以来，KDP型晶体已在光电子技术领域中得到广泛的应用。KTP晶体号称频率转换的“全能冠军”材料，具有倍频系数大、透光波段宽、转换效率高等优点，已在

Nd∶YAG激光频率转换方面获得了广泛的应用。碘酸盐晶体包括α碘酸锂、碘酸钾等，这类晶体都可采用水溶液法生长，其中α碘酸锂可长出优质大尺寸晶体，且这种晶体还具有透光波段宽、能量转换效率高等优点，已达到应用水平。铌酸盐晶体包括铌酸锂、铌酸锶钡、钽酸锂等，这些晶体多采用熔体提拉法生长。其中，以铌酸锂晶体研究最多，用量也最大。铌酸锂晶体，简称LN晶体，具有晶体原料来源丰富，价格低廉，易于生长出大尺寸体块晶体等优点。

（3）紫外波段的频率转换晶体。中国科学院福建物质结构研究所在这一方面作出了重要贡献，于20世纪80年代相继成功地发现了性能优良的紫外频率转换材料，即β偏硼酸钡与三硼酸锂等晶体。偏硼酸钡晶体简称BBO晶体，它的突出优点是非线性光学系数大，激光损伤阈值高，光学均匀性高。对Na∶YAG和Nd∶YLF激光可实现二、三、四和五次谐波发生，是在国际上应用最多的一种紫外非线性光学晶体材料。三硼酸锂晶体简称LBO晶体。LBO晶体是一种优异的宽带可调谐的光参量振荡和光参量放大材料，在国际上号称“中国晶体”。

从现有的非线性光学晶体材料可以看出，晶体的透光波段大多只适用于紫外-可见-近红外波段，而处于光学光谱两端：深紫外、红外-远红外的频率转换晶体有应用前景的为数不多。这是非线性光学材料的研究难点，也将成为未来研究工作的重点之一。红外、远红外波段方面，目前还没有一种十分理想的实用化非线性光学晶体材料。因此运用晶体结构与性能间的相互关系，采用分子工程学方法，探索具有高光损伤阈值的红外波段（10～20 μm）非线性光学材料是十分需要的。相对而言，深紫外波段方面的研究已取得一定进展。$KBe_2BO_3F_2$（KBBF）晶体在紫外区的截止波长为155 nm且具有优良的非线性光学性质，但缺点是该晶体为层状结构，具有强烈的层状生长习性，很难得到体块晶体。人们通过改变它的生长条件等方法已初步克服了这个缺点，但要达到商业化仍有很长的路要走[3,4]。

二阶非线性光学材料在结构上必须是非中心对称的。因此设计非线性光学材料的关键是如何诱导无心结构的形成及如何增加化合物的极化率，这是非线性光学材料设计与合成的难题。目前认为能产生无心结构的基团主要包括B—O、P—O及Ge—O键，含孤对电子的离子如I(Ⅴ)、Se(Ⅳ)、Bi(Ⅲ)、Pb(Ⅱ)、Te(Ⅳ)等及畸变八面体配位的d^0电子构型的过渡金属离子如Ti(Ⅳ)、V(Ⅴ)、Nb(Ⅴ)、Ta(Ⅴ)、Mo(Ⅵ)、W(Ⅵ)等。目前含单一非线性光学活性基团的体系已被研究得较详细。研究表明采用复合的方法，即将两种或更多种非线性光学活性基团复合到同一化合物中，利用其协同效应增大获得无心结构的概率并提高其二阶非线性光学系数是一条合成新型二阶非线性光学材料的有效途径。

在金属亚硒（碲）或碘酸盐中引入VO_6、MoO_6、WO_6、NbO_6、TaO_6等畸变八面体单元，通过八面体的畸变及Se(Ⅳ)、Te(Ⅳ)、I(Ⅴ)等的孤对电子效应诱导非中心对称结构的形成，有可能得到新型非线性光学材料，利用此方法已有

一些碱金属及碱土金属的非线性光学材料被成功合成出来，如 $BaTeM_2O_9$（M＝Mo，W）、$Na_2TeW_2O_9$[5,6]。含碱金属及碱土金属的非线性光学材料一般具有较大的能带间隙，它们一般为绝缘材料，主要应用于深紫外波段。而 d^{10} 电子构型的过渡金属化合物如[Zn(Ⅱ)，Cd(Ⅱ)]及后主族元素如 Ga(Ⅲ)、In(Ⅲ)、Pb(Ⅱ)等的化合物则具有较小的能带间隙，一般属半导体材料，此类非线性光学材料可应用于红外波段。最近我们得到同时含钒(Ⅴ)及碲(Ⅳ)的镉(Ⅱ)氧化物新型非线性光学晶体 $Cd_4V_2Te_3O_{15}$，其粉末倍频效应约为 KDP 的 1.2 倍，其热稳定性高达 840℃且在 0.6～10μm 波段基本无吸收[7]。

将硼酸根与含孤对电子的 Te(Ⅳ)、Se(Ⅳ)、I(Ⅴ)等结合起来，也有可能获得性能超群新型非线性光学材料。我们课题组率先开展此方面的研究。利用此方法，我们发现了一种新型无机非线性光学材料 $Se_2(B_2O_7)$，其粉末倍频效应为 KDP 的 2.2 倍，与 LBO 相当，它在 190～2000 nm 均透过[8]。

我们完全可以相信通过功能单元的设计与组装可以开发出一些高性能的非线性光学材料。

参考文献

[1] 钱士雄，王恭明. 非线性光学——原理与进展 [M]. 上海：复旦大学出版社，2001

[2] 张克从，王希敏. 非线性光学晶体材料 [M]. 北京：科学出版社，1996

[3] Ye N，Tang D Y. Hydrothermal growth of $KBe_2BO_3F_2$ crystals [J]. Journal of Crystal Growth，2006，293：233

[4] McMillen C D，Kolis J W. Hydrothermal crystal growth of $ABe_2BO_3F_2$ (A = K，Rb，Cs，Tl) NLO crystals [J]. Journal of Crystal Growth，2008，310：2033

[5] Ra H S，Ok K M，Halasyamani P S. Combining second-order Jahn-Teller distorted cations to create highly efficient SHG materials：Synthesis，characterization，and NLO properties of $BaTeM_2O_9$ ($M = Mo^{6+}$ or W^{6+}) [J]. Journal of the American Chemical Society，2003，125：7764

[6] Chi E O，Ok K M，Porter Y，Halasyamani P S. $Na_2Te_3Mo_3O_{16}$：A new molybdenum tellurite with second-harmonic generating and pyroelectric properties [J]. Chemistry of Materials，2006，18：2070

[7] Jiang H L，Huang S P，Fan，Y，Mao J G，Cheng W D. Explorations of new types of second-order NLO materials in the Cd(Zn)-V^V-Te^{IV}-O systems [J]. Chemistry-A Europian Journal，2008，14：1972

[8] Kong F，Huang S P，Sun Z M，Mao J G，Cheng W D. $Se_2(B_2O_7)$：A new type of second-order NLO [J]. Material Journal of the American Chemical Society，2006，128：7750

撰稿人：毛江高

中国科学院福建物质结构研究所，mjg@fjirsm.ac.cn

高 压 化 学

Chemistry under High Pressure

化学科学在经过两个多世纪的系统发展之后，目前已经达到了可以借助于衍射技术和各种光谱技术在原子和分子水平上进行研究的水平。到目前为止，在实验室所获得的大多数化合物和与这些化合物相关的物理和化学性质，以及人们目前所掌握的化学反应规律和化学基本理论基本上都是在一个大气压或者接近一个大气压的条件下获得的[1]。然而在广袤的宇宙中，至少 90%以上的物质是处于10 万大气压以上的超高压状态之中。换言之，到目前为止科学家所涉及的研究对象只占客观存在物质的很少一部分。高压实验技术作为一种特殊的研究手段，在化学研究方面具有特殊的重要性。这是因为高压作为一种典型的热力学条件能够有效地改变物质的原子间距和原子壳层状态，因而经常被用作一种原子间距离调制、信息探针和其他特殊的应用手段，几乎渗透到绝大多数的前沿课题的研究中。甚至有人认为在超高压条件下，整个化学元素周期表要进行改写。压力作为一个热力学参量，对物质有着巨大的影响。由于决定反应或相变的热力学自由能 G 是压力和温度的函数，超高压拓展了另一维反应参数空间，从而极大地增加了反应的可能性。随着超高压技术的不断进步，超高压已不仅仅是一种实验手段和极端条件，更是独立于温度、化学组分之外的第三个物理学参量。

高压条件下的化学研究有以下几个方面的热点与难点：

（1）压力对化学反应影响的研究。在化学反应体系的热力学平衡中，加压会使溶液温度升高，降压会使溶液冷却。提高压力的时候，溶质的溶解度、溶剂的凝固点以及溶剂的黏度都会发生很大改变。在高压条件下，扩散作用将代替活化作用来控制反应速率。充分考虑以上这些影响因素，会改善实验设计和提高实验成功的可能性。目前能够用来解释和预测压力对反应影响的理论只有热力学以及热力学原理在绝对反应速率理论（动力学）中的应用[2]。人们感兴趣的是压力如何影响反应的平衡常数 K，或者反应的自由能 ΔG°，或者反应的活化自由能 $\Delta G^{\neq}$。

（2）高压条件下的化学合成。超高压技术应用于化学合成时，在导致固体的致密化的同时，常常伴随一些令人难以想像的物理性质的变化，如导电性、光学吸收性质和磁性。超高压条件下合成的化合物常常具有较大的第一或第二最近邻配位数和不寻常的氧化态。与常规合成方法相比，超高压方法有着许多常规合成

方法无可比拟的优点。在化学反应过程中，高压具有抑制原子的扩散、加快反应速率、提高转化效率、降低合成温度、增加原子的配位数和对称性、缩短键长、提高物质冷凝速度、截获各种亚稳相，以及提高产物的单相性和结晶程度等作用。可以利用高压方法来实现常规条件下无法进行的合成，进而得到多种多样在一般条件下无法得到的新化合物、新物相与新物态；尝试将超高压合成技术与非平衡态合成技术相结合，从而获得热力学平衡相图上不存在的新化合物；进行超高压原位条件下化学合成反应机理的研究。

（3）生命起源的研究。生命起源问题是一个极其复杂的问题，千百年来围绕着这一问题不断地进行着激烈的争论，如特殊创造论、自然发生论、宇宙发生论等。但近百年来发展最快并且逐渐为大多数人认同的理论则是化学进化论。按照化学进化论，地球上生命的起源与进化包括化学进化和生物进化两个阶段。化学进化阶段是指地球上的元素，如 C、H、O 等，通过各种作用相互化合生成各种无机及有机小分子，如氢、甲烷、水、氨等。在地球形成早期阶段的还原性环境中，由氢气、甲烷、氨、水等小分子可以合成氨基酸、鸟嘌呤、腺嘌呤等生物小分子，再由氨基酸、磷酸、戊糖、碱基等生物小分子进一步产生蛋白质、核酸及生命必需的其他生物大分子。生物进化阶段则是由生物大分子等形成具有一定结构与功能和一定边界的独立的多分子体系，即细胞，再由单细胞生物逐渐进化直至产生植物、动物和人。其中，原始细胞的产生对生命起源与进化具有非常重要的意义，它是地球上生命诞生的标志。以深海热泉生命起源理论为依据，采用高压水热研究方法，通过模拟原始地球海底水热体系，研究生命化学进化过程中从无机小分子到有机小分子的演化过程中的系列反应。通过模拟深海水热条件，调变压力、温度、反应物的浓度、催化剂、体系的 pH 等参数，试图从无机小分子合成一些有机小分子或生物小分子，结果可能会为人类生命起源的化学进化论提供有利的证据，为人类进一步探索生命起源问题提供依据[3]。

（4）高压条件下天然气水合物的研究。天然气水合物是在一定条件下，如合适的温度、压力、气体饱和度、水的盐度、pH 等，由水和天然气组成的类似冰的、非化学计量的笼形结晶化合物。天然气水合物遇火即可燃烧，又被喻为“易燃冰”或“可燃冰”。天然气水合物具有高度浓缩性，在理论上每立方米的甲烷水合物可分解释放 164 m^3 的甲烷气体和 0.8 m^3 的水，它在本世纪内极可能代替传统化石能源成为第 4 代能源。天然气水合物勘探—开发—储运—环境响应以及实验室模拟研究仍存在不同程度的困难，解决这些问题将使能源危机得以缓解。在高压原位条件下对天然气水合物的研究主要需解决以下几个问题：天然气水合物的物理与化学特性；天然气水合物可能的开采技术；天然气水合物的安全性与海底稳定性；天然气水合物在全球碳循环中的作用[4]。

近年来，国际上超高压条件下的化学研究取得了突飞猛进的发展。具体表现

为大批新颖而重要的研究成果的取得以及超高压化学实验室的建设。高压实验方法在新化合物的合成、特殊性质材料制备等前沿科学领域取得了令人瞩目的研究成果[5~8]。

参 考 文 献

[1] McMillan P F. Chemistry at high pressure [J]. Chem. Soc. Rev., 2006, 35: 855

[2] Atkins P W. Physical chemistry [M]. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 1994

[3] Ferris J P, Hill A R, Liu R. Synthesis of long prebiotic oligomers on mineral surfaces [J]. Nature, 1996, 38: 59

[4] Atik Z, Windmeier C, Oellrich L R. Experimental gas hydrate dissociation pressures for pure methane in aqueous solutions of $MgCl_2$ and $CaCl_2$ and for a (methane + ethane) gas mixture in an aqueous solution of ($NaCl$ + $MgCl_2$) [J]. J. Chem. Eng. Data, 2006, 51: 1862

[5] San-Miguel A. Nanomaterials under high pressure [J]. Chem. Soc. Rev., 2006, 35: 876

[6] Liu Y H, Che G C, Li K Q, Zhao Z X. Superconductivity and Mössbauer effect of $Fe_xCu_{1-x}Ba_2YCu_2O_{7+y}$ superconductors synthesized by high pressure [J]. Phys. Rev. B, 2005, 71: 104503

[7] Crowhurst J C, Goncharov A F, Sadigh B, Evans C L, Morrall P G, Ferreira J L, Nelson A J. Synthesis and characterization of the nitrides of platinum and iridium [J]. Science, 2006, 311: 1275

[8] Goncharenko I, Eremets M I, Hanfland M, Tse J S, Amboage M, Yao Y, Trojan I A. Pressure-induced hydrogen-dominant metallic state in aluminum hydride [J]. Phys. Rev. Lett., 2008, 100: 045504

撰稿人：刘晓旸

吉林大学无机合成与制备化学国家重点实验室，liuxy@jlu.edu.cn

动力学稳定的高能材料

Dynamically-Stable High-Energetic Materials

含能材料，顾名思义，是一类含有高能量的材料，其在没有其他物质的参与下，可在短时间内释放出巨大能量。含能材料一方面是研制高性能武器弹药的基础，属于国防科技的核心环节之一；另一方面，在关乎国计民生的诸多领域中，大到航天发射、工程爆破，小到礼花、汽车安全气囊，都少不了它的身影。因此，含能材料的研究与开发是一项具有重要战略意义和实际应用价值的工作。

传统含能材料主要局限于有机硝基化合物（CHNO），通过结构调变来改善其性能。代表性化合物有“炸药之王”梯恩梯（三硝基甲苯，TNT）、“旋风炸药”黑索今（三亚甲基三硝胺，RDX）等（图1）。含能材料的发展大致经历了以下几个重要时期：20世纪初，以TNT为代表材料的广泛应用；20世纪30年代，HMX、CL-20等高能量材料的应用；20世纪60年代，安全钝感炸药TATB的应用；20世纪80年代以来，结合理论计算的辅助，开拓研发新型的高能钝感炸药。纵观CHNO型含能材料的发展，存在的主要问题就是能量和感度的矛盾，以及能量输出提高的潜力不大（以硝基为致爆基团的CHNO类材料的最大能量可能只比HMX提高约30%）[1]。

TNT　　HMX　　CL-20　　TATB

图1　具有代表性的CHNO含能材料

随着社会的发展，对含能材料的综合性能要求越来越高，比如要求更强大的功效性能、能量释放的高度可控性、钝感和环境友好等，而传统的CHNO型含能材料显然难以全面满足这些要求，这是目前含能材料界面临的普遍性问题。因此，发展新一代的先进含能材料是解决问题的根本出路。含能材料的高能量和安全性一直是一对难以调和的矛盾，为了满足能量和安全性的双重要求，必须不断提出新概念、开发新技术、合成新型的能量更高的含能材料。比如叠氮化合物、氮杂环和全氮含能化合物、C_{60}化合物、含高能元素化合物（如F、B、Si）、金

属氢和多孔硅储氢材料、纳米复合材料（包括纳米 Al、Ni）以及核技术材料（同质异能素、反物质）等。这些方面的任何一点突破都将极大地促进人类社会的发展[1~3]。

近年来，出现了一系列氮杂环和全氮含能化合物的合成及性能的研究报道。多氮化合物是非常值得重视的一个新的研究领域，它是一类以含碳和氮的杂环为骨架而氮含量相对较高的含能化合物。除包含少量含一个或两个氮原子的氮杂环以外，以含有三个或四个氮原子的五元杂环和六元杂环为主，同时还包括含多个氮原子的高能量密度笼形化合物和全氮化合物（图 2）[4]。与传统的含能材料相比，新型氮杂环和全氮含能材料有可能表现更优良的理化性能或爆炸性能。其结构中含有更多高能 N—N 键（N—N 键能是 160 kJ/mol，N ═N 键能是 418 kJ/mol， N≡N 键能是 954 kJ/mol)、C—N 键和更大的环张力。理论计算显示，可能稳定存在的多氮化合物 N_4、N_6、N_8、N_{60} 等分子具有更高的能量[5]。目前国内外各研究机构均希望在这些化合物中寻找到能量密度高、安全性能优良的第四代含能材料——高能量密度物质。

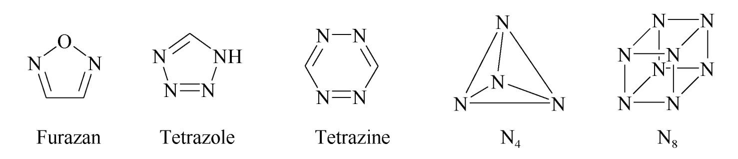


图 2　几个典型的含氮杂环和可能的全氮化合物

四唑类含能材料是其中一类很有希望的新型含能材料，得到广泛关注。四唑类化合物的氮含量很高（部分超过 80%），标准生成焓极高（超过 1000 kJ/mol)，热稳定较好，同时产气量大（多为氮气）。缺陷是密度低（基本在 1.6 g/cm^3左右），同时部分感度高，氧平衡也不理想。为此，必须设计和合成出密度和氧平衡都较好的四唑类高能量密度物质。可参考的思路如下：运用量子化学中精确的从头计算和密度泛函理论方法以及多种半经验的 MO 方法，在已有化合物分子结构与性能参数相关性总结的辅助下，以氮杂环基本设计单元，将呋咱环和含氮环等基团引入四唑环，或将其形成多环、稠环和笼形化合物，降低分子中氢含量，可提高其密度；同时增加分子中环内氮、氧原子和配位氧，以提高其密度并改善氧平衡。在不影响感度的情况下，将—N ═N—、—N_3、—NO_2 和氮杂环等基团引入到结构中，有望改善化合物的氧平衡和能量水平[6]。此外，量子化学计算表明，当该类化合物中的氢被氘取代后，理论上有发生分子内核聚变的可能，从而形成“分子氢弹”，为开发绿色、清洁能源提供一个可能的思路。这里特别值得注意的氮杂环配合物，将是开发新型高含能材料的一个重要方向。由于金属离子、阴离子和溶剂的引入，通过与氮杂环的配位，可以调控含能氮杂环的

能量密度、机械敏感性、热稳定性，从而改善爆炸性能。它可以为解决含能材料存在的能量特性与安定特性互为矛盾的问题提供一个解决的方向，从而大大拓展其应用。这为寻找具有更高爆炸性能、更低感度和更好化学及热安定性的新型含能材料——高能量密度物质提供了可能。[7] 目前，氮杂环化合物的合成还存在诸多问题，如：合成反应步骤多、目标产物产率较低等。因此，还需要深入研究其合成方法和工艺，采用新的合成技术（电合成或生物合成法等），优化合成路线，缩短合成周期，降低生产成本，实现工业化生产，使其能够真正应用到实际中去。

从长远来看，虽然 CHNO 类含能材料的能量提高潜力不大，但由于研究和应用均已比较成熟，仍然值得继续深入挖掘。而要想大幅度提高含能材料的能量，则必须探索新的原理、开拓新的材料、研究新的储能-释能方式，比如多氮化合物、金属氢等。此领域是高含能材料的前沿，应该加强理论和实验研究。对于基于核技术的超高能量密度材料（如反氢、同质异能素）的研究，还处于起步阶段，应及早进行规划和部署。该类材料的研制成功，将改变人类文明的发展进程。

参考文献

[1] 董海山．高能量密度材料的发展及对策［J］．含能材料，2004（增刊）：1～11

[2] Klapötke T M．High energy density materials［M］．Berlin：Springer，2007

[3] Ronald A，David B，Thomas B，et al．Advanced energetic materials［M/OL］．http://books.nap.edu/catalog/10918.html，2004

[4] 阳世清，徐松林，雷永鹏．氮杂环含能化合物的研究进展［J］．含能材料，2006，16：475～483

[5] Bartlett R．Structure and stability of polynitrogen molecules and their spectroscopic characteristic quantum theory project［D］．Florida：University of Florida，2001

[6] 肖鹤鸣，陈兆旭．四唑化学的现代理论［M］．北京：科学出版社，2000

[7] 蒋琪英，沈娟，钟国清，李金山．含能配合物的研究进展［J］．现代化工，2006，26：24～27

撰稿人：张 闻 熊仁根

东南大学有序物质科学研究中心，xiongrg@seu.edu.cn

手性自发拆分的预测与调控

Prediction and Control of Spontaneous Resolution of Chirality

手性是自然界的基本属性之一，而对映体的自发拆分（spontaneous resolution）在化学、药学、生物及材料科学等领域发挥着重要的作用。分子的手性是由组成原子的不对称三维排列引起的，而分子晶体的手性被认为是晶格中的分子的不对称空间排列的结果，因此分子的手性是晶体手性的充分条件而不是必要条件，即非手性分子也可能形成手性晶体[1]。

所谓自发拆分是指外消旋体在结晶过程中，自发形成外消旋聚集体（conglomerate，简称 *Congl.*）的现象[2]。当同种对映体之间的作用力（称为同手性识别作用）大于相反对映体之间的作用力（称为异手性识别作用）时，（+）-和（−）-分子将分别结晶，宏观上呈现两种对映体晶体的机械混合物，故又被称为外消旋混合物，是外消旋体结晶时的一种存在形式，其另两种结晶形式分别为外消旋化合物和外消旋固体溶液[2,3]，如图 1 所示。*Congl.* 的单晶一般属于手性空间群（11 对对映异构体对）或 Sohncke 空间群[4,5]，即每一颗独立的晶体（非

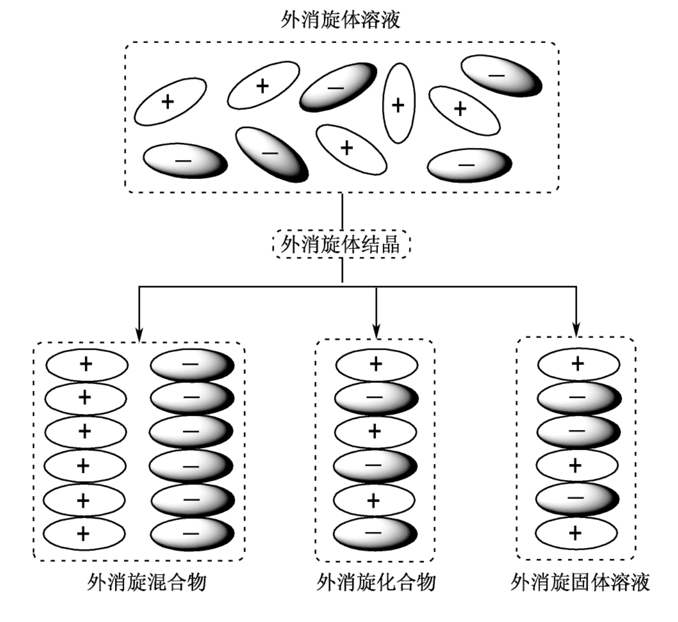


图 1　外消旋体的三种结晶形式

孪晶）都具有手性，因此可认为自发拆分是一种“局部”的手性对称性破缺现象。一些手性无机晶体的形成，如：天然石英、$NaClO_3$ 和 $NaBrO_3$ 等，皆由于在其结晶过程中发生了自发拆分。1848 年 Pasteur 首次发现的光学活性酒石酸钠铵盐，也是幸运地利用了其在低于 27℃时以外消旋混合物形式存在的性质。

目前判断是否生成 *Congl.* 的方法主要有 X 射线单晶衍射，单晶制备的固体或溶液 CD 光谱；以及其他一些性质的测试，例如熔点、溶解度、旋光度、半面晶外观、TG-DTA（结晶水）、单晶溶于向列相液晶形成胆甾相、固体红外光谱等[6]。此外，外消旋化合物与相应的 *Congl.* 所含结晶水（或其他溶剂分子）可能有所不同。例如，Pasteur 首次用于机械拆分的酒石酸钠铵盐在 27℃以下结晶时，形成 $NH_4Na(tart)_4 \cdot 4H_2O$（称为 Pasteur 盐）的 *Congl.*，且两个对映体的半面晶外观互为镜像（迄今为止能以半面晶外观明确识别的对映体是少之又少），可借助放大镜用镊子将两种晶体分开；而在高于 27℃时该物质却以外消旋化合物 $NH_4Na(tart)_4 \cdot H_2O$ 的形式存在。又如，通过绝对不对称合成得到的手性钴配合物 *cis*-$[CoBr(NH_3)(en)_2]Br_2 \cdot xH_2O$[7]，其外消旋化合物含有两个结晶水，而其手性对映体（或 *Congl.*）不含结晶水，并且，两者在外观上也有差别：外消旋化合物为紫红色微晶，而其单一手性对映体（或 *Congl.*）可形成较好的紫红色块状晶体。因此，也可以通过直接观察结晶形态，或通过外消旋化合物和 *Congl.* 的 TG-DTA 性质的测试来推测是否能形成 *Congl.*。

在结晶过程中的同手性识别和异手性识别作用究竟哪一种占优势？有人认为热力学因素对决定分子在晶体中的堆砌方式至关重要，而结晶过程的动力学亦起作用[2]；也有人认为这与空间和电性的因素有关，也就是说与影响手性识别的各种因素有关。据统计，在已知的固态外消旋体中，以 *Congl.* 形式析晶的只占 5%～10 %，其他大部分仍以另两种形式结晶；这表明在外消旋体结晶过程中，同手性相互作用通常弱于异手性相互作用。目前人们已经可以通过晶体结构分析结合固体圆二色光谱表征等来较合理地解释一些自发拆分现象。

可以说，迄今已报道的自发拆分多半是靠“幸运的偶然发现”（包括 Pasteur 的敏锐观察），表明其研究现状依旧处于一种“可遇而不可求”的阶段。那么，对于此类体系，是否能够找出规律，建立较完整的理论体系来预测并进一步实现自发拆分？Kostyanovsky 等认为对于同一系列化合物，还是有一定规律可循的[8]；实验上可以通过成盐[3]和生成包结络合物的方式来增大形成 *Congl.* 的可能性从而扩大其应用范围。必须注意到：在已知的 *Congl.* 晶体中，大多数（有机化合物或配合物）存在着特殊的分子间弱相互作用[2,8,9]，特别是形成能够稳定手性构型的氢键；而近年来发现的层出不穷的手性对称性破缺现象，多数与体系中首先形成 *Congl.* 密切相关；在实现结晶诱导的不对称转化（crystallization-induced asymmetric transformation，也称 total spontaneous resolution）和

播晶拆分时，也要求结晶具有 *Congl.* 的性质[3,6,9,10]。但是对绝大多数的体系而言，事前预测是否能够产生自发拆分仍不太可能[2]。

近年来利用非手性或消旋体分子形成手性晶体的固相反应为非手性配体构筑手性配合物的不对称合成提供了新的机遇，但是如何预测哪些体系能够发生自发拆分，如何将"无中生有"获取的、固定在手性配合物晶体中的手性信息保留下来，并进一步有效传递和利用乃至控制仍是一个亟待解决的科学难题。

参 考 文 献

[1] 丁奎岭，王洋，吴养洁，松浦辉男，小岛秀子．固态"绝对"不对称合成［J］．有机化学，1996，16（1）：1～10

[2] Pérez-García L，Amabilino D B．Spontaneous resolution under supramolecular control［J］．Chem．Soc．Rev．，2002，31（6）：342～346

[3]［日］户田芙三夫．对映体分离——基本原理与实际应用（英文影印本）［M］．北京：科学出版社，2008：165～191

[4] Flack H D．Chiral and achiral crystal structures［J］．Helv．Chim．Acta，2003，86（4）：905～921

[5] Müller U．Inorganic structural chemistry［M］．2nd Ed．West Sussex：John Wiley & Sons Ltd．，2007：83

[6] 伊莱尔 E L，威伦 S H，多伊尔 M P．基础有机立体化学［M］．邓并主译．北京：科学出版社，2005

[7] 章慧，王宪营，陈雷奇，方雪明，高景星，徐志固．溴化顺式-溴·氨·二(乙二胺)合钴(Ⅲ)绝对不对称合成与拆分机理［J］．物理化学学报，2006，22（5）：609～616

[8] Kostyanovsky R G，Bronzova I A，Lyssenko K A．Directed synthesis of compounds capable to spontaneous resolution［J］．Mendeleev Commun．，2002，(1)：1～3

[9] Lennartson A，Vestergren M，Håkansson M．Resolution of seven-coordinate complexes［J］．Chem．Eur．J．，2005，11（6）：1757～1762

[10] 尤启东，林国强．手性药物——研究与应用［M］．北京：化学工业出版社，2004

撰稿人：卜显和[1]　章　慧[2]

1．南开大学化学系，buxh@nankai.edu.cn

2．厦门大学化学化工学院，huizhang@xmu.edu.cn

金属-金属（多重）键

Metal-Metal（Multiple）Bonds

金属簇合物由于具有特殊的结构和物理化学性质，是当今化学研究的前沿领域之一。金属簇合物中关键部分为簇合物中的金属骨架，因此对于金属簇合物各种性质的研究，归根结底要集中到金属骨架上来；而金属骨架的特性则取决于骨架中金属原子之间的金属-金属键。

金属-金属键是指化合物中金属原子之间的相互作用[1~4]。通常情况下，金属-金属键分为三种类型：共价型、配价型和对称作用型。①共价型。这种类型的金属-金属键最常见，是由每一个参与成键的金属原子提供一个电子所形成。②配价型。这类金属-金属键是由一个金属原子中已充满 d 轨道中的一对孤对电子和另一个具有空轨道的不饱和金属原子进行配位所形成。通常情况下，配价型金属-金属键也被认为是共价型金属-金属键。③对称作用型。金属原子之间存在一种弱的相互作用，即由成键轨道（充满/空）与空的与其对称的反键轨道之间的一种相互作用。这类金属-金属键通常只出现在一些 d^8 金属之间。形成金属-金属键的金属原子之间不同程度的相互作用以及成键金属原子与配体分子的多种结合方式，使得金属原子具有多变价态和多种电子结构。另外，金属-金属键可以进行加成、置换、环化、氧化还原等多种形式的化学反应（图 1）。这些特性使含有金属-金属键的化合物具有某些独特的性质和潜在的应用价值。如特殊的氧化还原性质、导电性能、催化性能、磁学性能、光电性能和药学性能等。

目前，对于金属-金属键的形成条件的研究已经取得了很大的进展。研究结果表明，通常情况下，能形成金属-金属键的金属原子要有低的金属氧化态，这可以使金属的 d 轨道有足够大小，有利于轨道重叠；金属价层电子不能过多，若价层电子太多，会导致电子占据反键轨道；另外，需要有适当的价组态和金属-配体成键体系。虽然人们对于金属-金属键的形成条件已经有所了解，但是关于金属-金属键的形成还存在一些深入的问题需要解决。比如第ⅤB 族的过渡金属 Nb、Ta 都可以形成 $M_6X_{12}^{2+}$ 型的簇合物，而同一族的过渡金属 V 却不能。同样存在这类问题的还有第ⅥB 和ⅦB 族金属元素，如过渡金属 Mo 和 W 可以形成 $M_2(CH_3COO)_4$，但同族的 Cr 却不能；还有 Tc 和 Re 可以形成 $M_2X_8^{2-}$，而 Mn 却不能形成类似的金属簇合物。此外，为什么以低价卤素、硫、硒和碲等为配体的金属-金属键都是由前几族的过渡金属形成的？还有许多类似的问题尚未得到

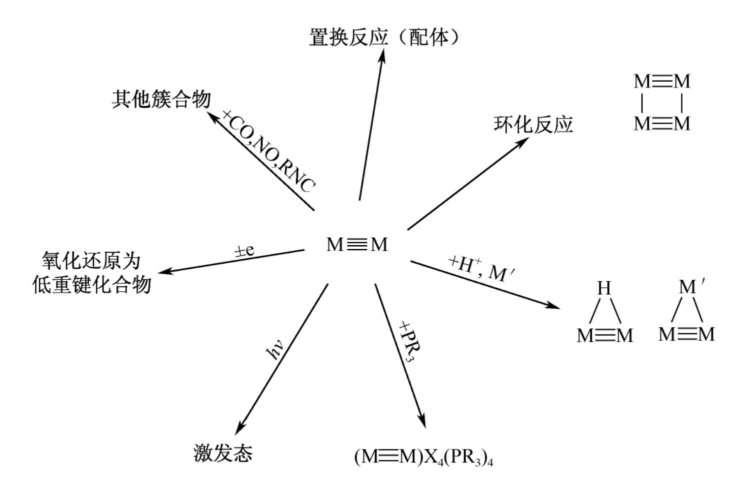


图 1　金属-金属多重键的反应方式

完全阐释。因此,对于金属-金属键的形成条件还需要从理论上继续深入探索。

一些实验方法常被用来判断金属-金属键是否形成。首先是金属-金属之间的键长。一般认为若金属原子间的距离和金属晶格中的相比较差不多或更小时,便形成了金属-金属键[5]。表 1 中列举了几种 Mo-Mo 键的键长和金属 Mo 中的原子间距。可以看出几种 Mo-Mo 键的键长与金属 Mo 中的原子间距离相比都是相近或者明显减小,表明的确有 Mo-Mo 键的形成。$Cu_2(CH_3COO)_4 \cdot 2H_2O$(图 2)中实验测得 Cu-Cu 之间的距离为 2.44~2.81 Å,而 Cu^{2+} 的半径为 0.6~0.8 Å,因此 $Cu_2(CH_3COO)_4 \cdot 2H_2O$ 中 Cu 与 Cu 之间没有形成金属-金属键。虽然通过研究金属-金属之间的键长可以在很大程度上来判断金属-金属键的形成,但是许多研究表明,金属原子间的距离不仅仅是在成键的条件下发生缩短,同时还受其他的因素影响。如当金属原子间通过一定的桥基连接时,金属原子间的距离同样也会减小。因此不能仅以金属间距离来判断是否存在金属-金属键。通过磁性测定有时也可以间接推测金属-金属键的存在。如果配位后磁矩小于孤立金属的磁矩之和,那就可能是因为形成金属-金属键后电子发生了配对耦合。例如 $[Cr_2Cl_9]^{3-}$(图 3)的磁矩值表明离子中存在高自旋 d^3 构型的 Cr^{3+},说明结构中不存在 Cr-Cr 键;但 $[W_2Cl_9]^{3-}$(图 3)的磁化率测定表明这一化合物是反磁性物质,而且实验测得该化合物具有较短的 W-W 键矩,说明离子中的两个 W^{3+} 中的 d 电子通过耦合而形成金属-金属键。然而,金属间电子还可以通过其他方式发生自旋耦合,最常见的就是通过与桥基发生反铁磁耦合而使磁矩为零。所以以磁性来判断金属-金属键的形成也还存在一定的局限性。键能也是目前判断金属-金属键是否形成的一个依据,通常认为金属-金属键的键能都大于 80 kJ/mol,表 2 中列举了几种原子簇中金属-金属键的键能。但是目前对于金属-金属键键能的

测定存在很大的问题，利用不同的方法测得的金属-金属键键能的数据有很大的差异，难以比较，同时对高核簇合物中的键能测定目前更是没有合适的方法。因此对于利用键能来判定金属-金属键的形成只能局限在一定范围内，而要完善这个判定标准，还需要进行大量的实验和理论研究。最后，随着研究的不断深入，人们发现光谱在一定程度上也可以证实金属-金属键的存在，但是金属-金属键与光谱之间的具体关系还需要进一步的探索。

表1　Mo-Mo键的键长和金属Mo中的原子间距

物质	$Mo_2Cl_8^{3-}$	$Mo_2Br_8^{3-}$	$Mo_2Cl_9^{3-}$	Mo（金属）
键长/pm	238	244	265	273

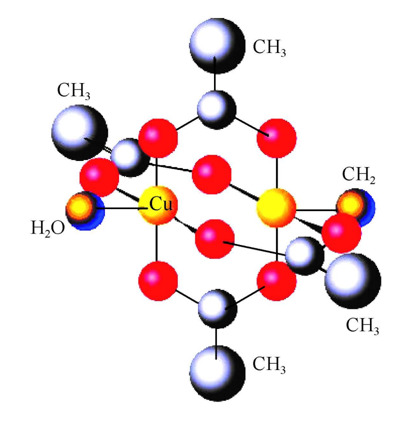


图2　$Cu_2(CH_3COO)_4 \cdot 2H_2O$

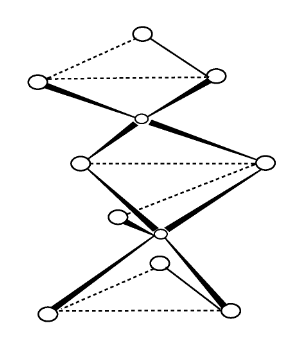


图3　$[M_2Cl_9]^{3-}$离子空间构型
M：Cr或W

表2　一些簇合物中金属-金属键的键能

簇合物	M-M键能/(kJ/mol)	簇合物	M-M键能/(kJ/mol)	簇合物	M-M键能/(kJ/mol)
$Co_4(CO)_{12}$	83	$Fe_3(CO)_{12}$	82	$Mn_2(CO)_{10}$	104
$Rh_4(CO)_{12}$	114	$Ru_3(CO)_{12}$	117	$Tc_2(CO)_{10}$	180
$Ir_4(CO)_{12}$	130	$Os_3(CO)_{12}$	130	$Re_2(CO)_{10}$	187

除了判断金属-金属键是否存在等问题外，目前对金属-金属键研究的另一个关键问题就是如何确定金属-金属键的键级。簇合物中金属原子之间具有多种多样的键型，如σ键、π键和δ键等（图4），因此金属原子之间可以形成单键、双键、三键或四重键。金属-金属多重键的存在，已由原子簇化合物的晶体结构和

化学性质所证实。另外，我们知道金属簇合物中存在多种形式的多中心键，如三中心键、四中心键等（图 5），这使得金属簇合物具有多种空间结构以及各种性质和功能。研究金属-金属键键级，就要知道金属原子的电子在分子轨道中的填充方式和电子组态，进一步我们就可以知道化合物的空间结构，可以在理论上解释金属-金属键独特的性能[6]。目前，化学家们对金属-金属键的键级已经进行了广泛深入的研究，并且取得了很大的进展。如对 $Re_2Cl_8^{2-}$ 离子的结构研究知道 Re 原子除了以 dsp^2 杂化轨道和 Cl 形成 4 个键外，还剩下 4 个 d 轨道（d_{xy}，d_{yz}，d_{xz} 和 d_{z^2}）和 4 个价电子[2]。当两个 Re 原子沿 z 轴方向接近时，d 轨道按图 6 方式互相叠加而形成分子轨道。分子的电子组态为 $\sigma^2\pi^4\delta^2$，键级为 4，Re 与 Re 之间形成四重键。这就合理解释了 $Re_2Cl_8^{2-}$ 的几何构型和其较强的结合力以及它可以经历多种化学反应而稳定存在的原因。此外，人们还在不断探索合成新型的金属-金属多重键，现在已经合成出具有五重 Cr-Cr 键的化合物[7~9]。到目前为止，人们已经成功解释了许多金属簇合物的空间结构和电子组态，并且对一些重要的催化剂具有优良的催化性能作出了合理的解释，同时也为合成化学及相关工业提供了重要的依据和线索。但是，目前这方面的研究还仅仅是冰山一角，还有许许多多的关于金属-金属键键级以及金属-金属键特性的问题需要解决。

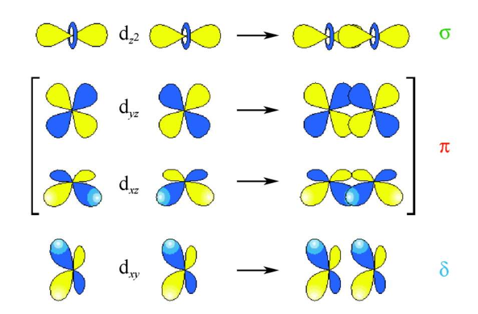


图 4　金属-金属键中的 σ 键、π 键和 δ 键
（$d_{x^2-y^2}$ 轨道主要形成金属-配体键）

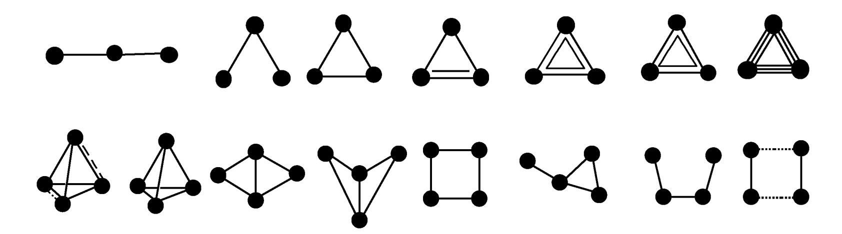


图 5　具有三核和四核簇合物的空间构型

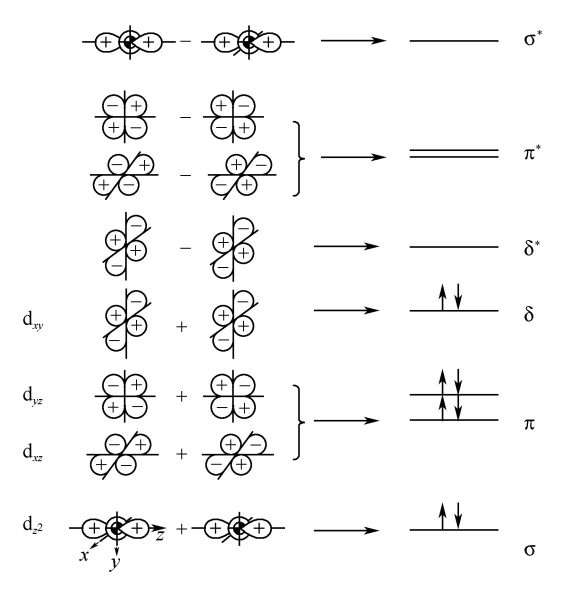


图 6　Re-Re 键中电子组态

金属-金属键正在成为合成化学、固体化学、金属有机化学、结构化学、理论化学、催化化学和材料化学等分支学科研究的重要领域。开发具有特殊结构和用途的金属-金属键，寻求简单适用的获得金属-金属键的方法并揭示其内在规律，制备具有特殊结构形式的含有金属-金属键的化合物及其衍生物，获得有特殊过渡金属元素（如镧系和锕系）的金属-金属键等是金属-金属键研究的重点问题；深入研究金属-金属键成键形式和性质对促进化学键理论的发展具有重要的意义。

参 考 文 献

[1] Cotton F A. Strong homonuclear metal-metal bonds [J]. Acc. Chem. Res., 1969, 2 (8): 240～247

[2] Cotton F A. Highlights from recent work on metal-metal bonds [J]. Inorg. Chem., 1998, 37: 5710～5720

[3] Macintosh A M, Chisholm M H. Linking multiple bonds between metal atoms: clusters, dimers of "dimers", and higher ordered assemblies [J]. Chem. Rev., 2005, 105 (8): 2949～2976

[4] Collman J P, Arnold H J. Multiple metal-metal bonds in 4d and 5d metal-porphyrin dimmers [J]. Acc. Chem. Res., 1993, 26 (11): 586～592

[5] Pauling L. Metal-metal bond lengths in complexes of transition metals [J]. Proc. Natl. Aced. Sci. USA, 1976, 73: 4290～4293

[6] Woolley R G. Bonding in transition-metal cluster compounds. 2. The metal cluster-borane analogy [J]. Inorg. Chem., 1985, 24 (22): 3525～3532
[7] Gade L H. Highly polar metal-metal bonds in "early-late" heterodimetallic complexes [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2000, 39: 2658～2678
[8] Weinhold F, Landis C R. High bond orders in metal-metal bonding [J]. Science, 2007, 316: 61～63
[9] Nguyen T, Sutton A D, Brynda M, Fettinger J C, Long G J, Power P P. Synthesis of a stable compund with fivefold bonding between two chromium(I) centers [J]. Science, 2005, 310: 844～847

撰稿人：陈接胜 张 锋
上海交通大学化学化工学院，chemcj@sjtu.edu.cn

基于分子磁性的分子自旋电子学研究

Molecular Spintronics Study Based on Molecule Magnetism

20 世纪 80 年代以来，随着有机化学、配位化学以及物理学、材料学等多学科的介入和交叉，分子基磁性材料（molecule-based magnetic materials）[1] 的研究得到非常迅猛的发展，很快成为化学家、物理学家以及材料学家都非常重视的新兴学科。与传统的离子型或合金型无机材料不同，分子基磁性材料是用化学的方法，在有机配体的辅助下将自旋载体（金属离子或自由基）以自组装和调控组装的方式结合形成的磁性化合物。分子基磁性材料的分子结构可以通过化学方法进行调控，从而在分子层次上进行修饰和改良，从这个意义上说，分子基磁性分子的设计和合成具有无限的可能性。理论上，分子基磁体可以用于轻质的转换器、发动机，也可以用于直流或低频的屏蔽材料。其中，低维的单分子磁体（single molecule magnets，SMMs）[2] 和单链磁体（single chain magnets，SCMs）[3]，它们既表现出经典磁体的行为，又表现出隧穿效应等量子性质，在信息存储和处理、量子计算等方面有着潜在的应用价值。经过近 30 年来的发展，分子基磁体的研究，一直集中在以下几个方面。首先，获得高磁相变温度的分子基磁体，实现其在低温、甚至常温区域的应用一直是该领域化学家追求的目标之一；通过化学合成和调控，提高单分子磁体和单链磁体的阻塞温度，研究其量子隧穿效应和弛豫动力学以期在信息存储等方面有实际的应用，是分子磁学领域另一个热点；自旋转变，包括自旋交叉，光诱导的自旋激发态俘获、压力等引起的自旋转变等现象，由于在信息存储、记忆体和显示材料等方面的潜在应用是分子磁体研究的另一个热点，寻求室温附近的自旋转变温度，快速、清晰的自旋转变跃迁和好的加工性能是化学家追求的目标；由于分子基磁性材料的大量合成和发展，化学家已经不只满足于单一的磁性分子，研究同时向着复合多功能分子基磁性材料，如光电复合、导电或铁电磁体、手性磁体、微孔磁体等方向发展，如何把这些功能复合到一起并发现新的物理现象，找出新的耦合方式和遵循的物理规律，是复合多功能分子基磁性材料研究的难题之一；理论上，从早期对分子基磁体磁结构关系的定性和半定量解释，小分子磁性的定量说明，向着对更大分子基磁体的磁耦合机理和性质的理论计算和解释，单分子磁体或单链磁体的自旋动力学模拟，分子磁各向异性的计算等方面深入发展。所以这些研究领域的发展，都要解决一个又一个科学难题，概括来说，在化学上，要解决的难题是对分子磁体

的可调控合成，达到按需求“设计并合成”具有一定磁学、电学、光学等特定物理性质的分子基磁性材料；物理上，加强对分子磁体电子结构和磁结构的深入理解，例如电子间的强关联效应、电子自旋与轨道相互作用、量子隧穿效应、自旋弛豫、顺磁离子间的磁耦合机制、磁光效应等现象的物理机制和规律，为化学家对分子基磁性材料的合成与调控奠定基础和参考。当然，这些问题的解决都需要物理学家、化学家、材料学家等在分子磁体研究领域的分工与深入协作。

除了对宏观尺寸的分子基磁性材料的设计和研究工作之外，由于磁性分子的结构多样性和可调控性，基于单分子的磁性质的调控成为目前研究的一个热点，它将成为自旋电子学的一个重要内容。研究孤立分子的磁性质，不仅可以更深入地了解自旋相关量子态的物理性质，还将为未来的基于单个自旋的量子信息和自旋电子学应用提供基础。尤其是分子体系，因其在结构上和电子性质上的多样性和灵活性，可以为量子自旋中心的“封装”提供有效的解决方案[4]。

分子自旋电子学是基于分子型材料体系利用电子的自旋属性进行工作的电子学。自旋电子学（spintronics），又称为磁电子学（magnetoelectronics），是在最近二十年信息产业的迅猛发展中产生的一门崭新的科学，它是以电子自旋或核自旋为其核心研究内容。在自旋电子学中，信息的读取、传输和处理都是针对电子或核自旋来操作的。自旋电子学是基于电子传导和磁性间的关联效应，通过磁场实现对输运特性调制的新兴学科。它涉及自旋极化、自旋相关散射和隧穿、自旋积累及弛豫、电荷自旋-轨道-晶格间相互作用等强关联和量子干涉效应，是当今凝聚态物理的重大课题。自旋电子学的确立以 1988 年巨磁阻（giant magnetoresistance，GMR）效应的发现为标志，如今 GMR 效应已经在商业上取得巨大的成功，现在的新一代超高密度硬盘的磁头就是利用了 GMR 原理。除此之外，磁随机存储器（MRAM，金属/氧化物结构）也有望在将来取代基于 CMOS 的非挥发性闪存。在量子计算领域，电子自旋的天然二元性质，使其成为量子计算的基本单元量子比特（qubit）的理想选择。而以上这些实际应用最终能否实现都依赖于对电子自旋的精确控制，依赖于对其基本特性的了解。关键的问题首先就是电子自旋的注入（或产生），然后是自旋极化的输运。在实际的器件应用中，另外还需要自旋的探测、存储以及放大。

而要真正实现基于自旋电子学的分子器件，首先必须能够确定单个分子的电荷和自旋的输运和调控，在此基础上才能组装有实际功能的芯片，这是目前分子自旋电子学[5]的一个难点。近年来，随着分子电子学和分子自旋电子学的发展，在分子水平上研究单个或有限个磁性分子的行为已成为当前科技的前沿。单分子磁体（SMMs）分子兼有宏观磁体的行为又表现出有趣的量子效应，成为最受关注的一类分子[6]。用 STM 非磁针尖作为一个电极，用导电基底作为另一个电极［图 1（a)］，这样可以检测单个或几个原子或分子的导电性能，来研究近藤效应

(Kondo effect)、单原子和单分子的磁各向异性。此外，如图1(b)所示，将磁性分子置于源极、漏极和门电极之间，形成一个分子自旋晶体管(molecular spin-transistor)，在源极和漏极之间的电流和电子输运性质，可以通过门电压来调控。

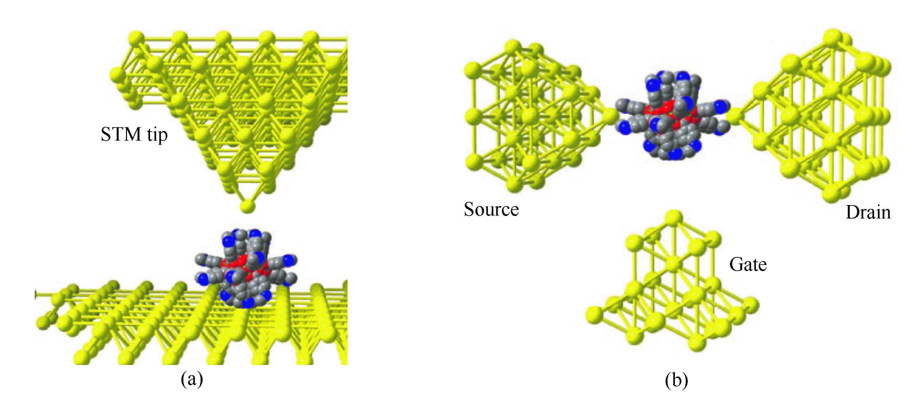


图1　(a)将单分子磁体的分子置于STM针尖和基底之间，进行传导实验；(b)分子基的晶体管，其中门电极可以调节传输性质

将单个磁性分子置于磁性的电极之间，调节偏电压的大小，可以构造一个分子自旋阀(molecular spin-valve)。当高偏压时，磁性分子的自旋与极化自旋流的自旋方向平行时[图2(a)]，自旋流可以非常顺利地通过磁性分子，由源极流向漏极，表现电阻很小，反之，当磁性分子的自旋方向与自旋流方面相反时，电阻很大。这与经典的巨磁阻效应是一致的。当自旋流通过这个磁性分子时，只有自旋平行的电子才能通过，相当于由源极到漏极传输了一个很大的磁矩，这被称为巨自旋放大(giant spin amplification)。

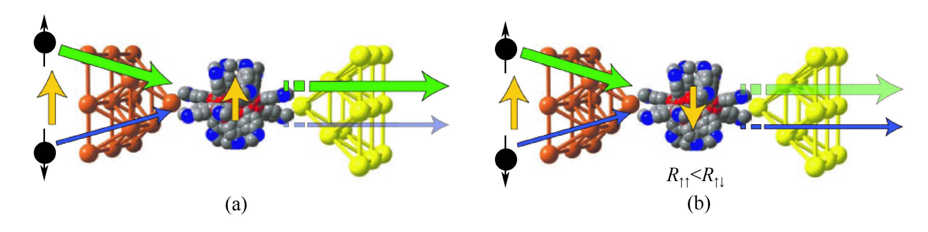


图2　(a)当源磁极(橙色)的方向与磁性分子(中间灰蓝色)的磁化方向平行时，自旋向上的分子自旋流(绿色)顺利通过自旋阀不受影响，而自旋向下的自旋流被散射而通过很少；而(b)的情况与(a)相反

此外，用超快光学的办法产生、操纵单个自旋的行为，是当今自旋电子学发展的另一个令人激动的重要方向。原理上，利用反光磁法拉第效应，圆偏振可以磁化介质。实验表明，在$DyFeO_3$中100 fs的超快高强度圆偏振光对自旋的作用，相当于接近1T的磁场脉冲对自旋磁矩的作用[7]。这就为用超快激光产生和

操控电子自旋提供了可能。例如，我们可以超快圆偏振光选择性地激发磁共振模式，实现对磁振子量子调控；选择性激发磁共振模式以引发特定的磁相变；用小于皮秒（10^{-12}s）尺度的速度实现自旋的快速翻转，这在快速磁信息存储上非常重要。传统上，我们要改变一个自旋的方向，一般使用快速变化的磁场。虽然理论上，只要使用足够强的磁场激励，可以得到无穷快的自旋反转速度，但实验表明，无论使用我们能得到的多么强的磁场脉冲，自旋磁矩的翻转的时间都大于2ps（2×10^{-12}s）。而利用高强度超快激光脉冲，我们就可能得到小于1 ps的可控的自旋翻转，为THz级别速度的磁记录提供了可能。

此外，单个磁性分子的自旋态可以通过单分子操纵的方法进行量子调控。比如，侯建国等[8]利用低温超高真空扫描隧道显微镜，对吸附于金属表面的钴酞菁分子进行“单分子手术”，在世界上首次成功实现了单分子自旋态的控制，为单分子功能器件的制备提供了一种重要的新方法。

迄今为止，分子电子自旋学的研究仍面临非常多的问题和挑战，例如：选择和设计何种分子（磁性或非磁性分子），怎样实现这些分子和基元的有效可控的表面自组装，如何发展新的高灵敏高精度的研究方法来检测和监控单个分子或基元的自旋态及其变化，等等。

总之，基于自旋的电子学器件是未来的一个发展趋势，而超分子化学与表面科学的发展，为我们设计合成符合特殊传导性能的磁性分子提供了可能，实验和理论的研究将进一步加深我们在分子水平上的对量子效应的理解。而利用超快激光脉冲技术，进行自旋的检测和相干操纵，也为设计开发新的分子自旋电子学器件提供了新方法。

参考文献

[1] Carlin R L. Magnetochemistry. Berlin: Springer-Verlag, 1986

[2] Gatteschi D, Sessoli R, Villain J. Molecular nanomagnets. Oxford: Oxford University Press, 2006

[3] Caneschi A, Gatteschi D, Lalioti N, Sangregorio C, Sessoli R, Venturi G, Vindigni A, Rettori A, Pini M G, Novak M A. Cobalt(II)-nitronyl nitroxide chains as molecular magnetic nanowires. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40: 1760

[4] 侯建国. 逐步走近构建和创造全新物质——通过单分子选键化学控制单个分子磁性. 成果与应用, 2005, 40: 488

[5] Alexandre R R, Víctor M G, Steve W B, Colin J L, Jaime F, Stefano S. Towards molecular spintronics. Nature Materials, 2005, 4: 335

[6] Lapo B, Wolfgang W. Molecular spintronics using single-molecule magnets. Nature Materials, 2008, 7: 179

[7] Alexey V K, Andrei K, Fredrik H, Roman V P, Theo R. Journal of Physics: Condensed

Matter，2007，19：043201

[8] Zhao A，Li Q，Chen L，Xiang H，Wang W，Pan S，Wang B，Xiao X，Yang J，Hou J G，Zhu Q. Controlling the Kondo effect of an adsorbed magnetic ion through its chemical bonding. Science，2005，309：1542

撰稿人：王炳武　高　松

北京大学化学与分子工程学院，gaosong@pku.edu.cn

可用于量子计算机的分子磁体材料的设计合成

Designed Synthesis of Molecular Magnets for Quantum Computer

量子计算机是储存量子（光子、电子、原子等）信息并以保持量子相干的方式处理这些信息，也就是处理编码在量子态的信息，与此相对应的量子比特（qubit）类似于经典的数字计算机的比特（bit）。经典的数字计算机的计算是从起始态 $|00\cdots0\rangle$ 转变至含结果编码的终态，这种转变通过一系列的操作实现。如果用数字计算机来处理量子体系，则出现无法克服的困难。比如我们考虑一个相对较小的离子体系，一个包含 1000 个电子自旋的集合，则量子态就有 $2^{1000}\approx10^{300}$ 个，仅仅是以经典的比特序列的方式写下这些自旋的量子态所需要的计算机体积会超过宇宙的大小，所需要的计算时间以无穷计。而以量子力学的方法来处理的量子计算机则可以解决这一问题。量子计算机的操作是基于状态（1）的一元操作，其单个量子比特的量子态是逻辑基态 $|0\rangle$ 和 $|1\rangle$ 的线性组合 $|\Psi\rangle=\alpha|0\rangle+\beta|1\rangle$。每个量子操作 U 都可以分解成一系列的作用于单个量子比特的操作 U_i 和作用于一对量子比特的操作 U_{ij}[1]。

$$|\Psi\rangle=\sum_{x=\{00\cdots0\}}^{x=\{11\cdots1\}}\alpha_x|x\rangle \tag{1}$$

从应用的角度来看，这种还原成单个和两个量子比特的量子门（quantum gate）使问题简单化。所以控制单个量子比特与外场的相互作用产生单个量子比特量子门，而控制两个量子比特与外场的相互作用产生两个量子比特量子门，这样就足够进行量子计算了。在量子计算的过程中，任何超越于可控量子门的与比特环境有相互作用的因素都会产生错误，而这种量子错误仅在门操作的某个阈值 ε_{th} 之下才能得到更正，这个阈值范围大约为 $10^{-2}\sim10^{-6}$。在相干时间为 T_2 的量子比特中，这个阈值决定了量子门的开关时间 τ 的上限：$\tau/T_2\leqslant\varepsilon_{th}$[2]。较低的阈值要求较长的量子比特的相干时间和较短的门开关时间。

由此可知，量子计算机基本原理是量子比特（量子信息）的处理。量子信息的载体除了前面提到的光子、电子和原子等，近几年发展迅速的单分子磁体是另一类受到重点关注的对象。单分子磁体是一类纳米尺度上的磁性分子，分子内的磁性离子耦合产生一个集体自旋 $\boldsymbol{S}_T$[3]。分子磁体把经典的宏观尺度的磁体性质结合到纳米尺度实体的量子性质中，从而表现出有趣的量子效应，如磁化的量子隧道效应、Berry 相干涉和量子相干等。在分子磁体的集体自旋态之间存在一定

的能垒，其自旋态可通过热扰动（温度）或量子隧穿（磁场）方式相互翻转，这就使这些自旋态可以被用来作为基于分子磁体的量子计算机的基本单元——量子比特。

分子磁体的磁性可以用自旋哈密顿来描述：$H = DS_z^2 + E(S_x^2 - S_y^2) + g\mu_B\mu_0 \boldsymbol{S} \cdot \boldsymbol{H}$。其基态自旋 $\pm S_T$ 之间有一个能垒 $\Delta = |D| S_{TZ}^2$，要使磁化反转，自旋必须越过这个能垒，此时弛豫时间将遵循阿伦尼乌斯定律，即随温度的降低时间呈指数级上升。当外磁场施加于易磁化轴方向时，$-S_T$ 将向上移动，而 $+S_T$ 将向下移动（图 1）。

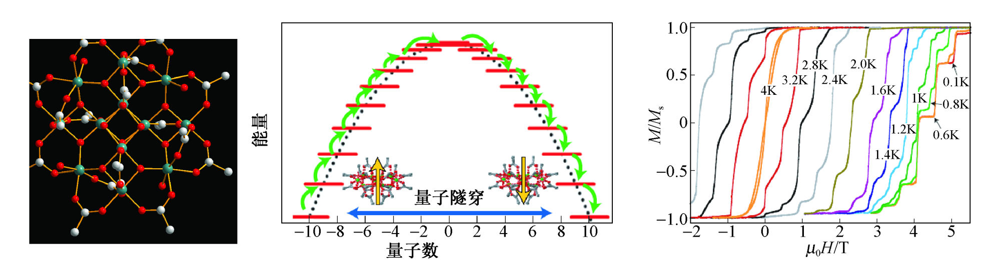


图 1　单分子磁体 Mn_{12} 及其磁化动力学[4]

分子磁体应用于量子计算机目前还处在理论研究阶段，主要是探索是否有合适的分子磁体在一定的条件下满足量子计算机的基本要求。如克服去相干（decoherence）问题，最近 S. Bertaina 等报道了一例分立的 V_{15}^{IV} 簇阵列[5]，由于簇内反铁磁作用，其集体自旋为 $S_T = 1/2$。当体系处于共振腔中时，微波场诱导可在基态和激发态集体自旋之间产生振荡跃迁，这种量子振荡说明低维自组织量子比特网具有较长的相干时间（100 μs）。另一个问题是失相时间（dephasing time）问题，对于量子计算机来说，失相时间应该长于实施几个操作所需时间。最近 A. Ardavan 等测量了一个分子磁体 Cr_7Ni 的失相时间[6]，发现其比以前想像的时间更长，从而可以实现磁场控制的单量子比特和双量子比特门。从化学合成的角度来说，如何设计合成得到较高 block 温度的单分子磁体是至为关键的，因为这是保证量子计算机在可行的温度条件下工作的前提条件。

总的来说，分子磁体能否作为量子信息处理载体，从而应用于量子计算机，取决于以下几个因素：①改变量子态所需时间；②控制量子态的可行方法；③工作温度；④分子之间的相干涉问题等。对相关问题的研究，涉及分子结构的设计与控制合成、分子器件的组装等，要依赖于化学、物理等领域的紧密合作，将会大幅提升相关学科的水平。分子磁体应用于量子计算机，将使信息处理水平发生质的飞跃，是促进未来社会文明发展的关键技术之一，相信将会受到科学家们的密切关注。当前这方面有几个关键的问题亟待解决，即如何控制分子磁体之间的相互联系、如何定位和操纵单个量子比特等等[7]，相信在这方面的突破将会极大

地促进量子计算机的发展。

参 考 文 献

[1] DiVincenzo D. P. Two-bit gates are universal for quantum computation. Phys. Rev. A, 1995, 51: 1015～1022

[2] Shor P W. Scheme for reducing decoherence in quantum computer memory. Phys. Rev. A, 1995, 52: 2493～2496

[3] Gatteschi D, Sessoli R, Villain J. Molecular nanomagnets. Oxford: Oxford University Press, 2006

[4] Bogani L, Wernsdorfer W. Molecular spintronics using single-molecule magnets. Nat. Mater., 2008, 7: 179～186

[5] Bertaina S, Gambarelli S, Mitra T, Tsukerblat B, Müller A, Barbara B. Quantum oscillations in a molecular magnet. Nature, 2008, 453: 203～206

[6] Ardavan A, Rival O, Morton J J L, Blundell S J, Tyryshkin A M, Timco G A, Winpenny R E P. Will spin-relaxation times in molecular magnets permit quantum information processing? Phys. Rev. Lett., 2007, 98: 057201

[7] Wernsdorfer W. A long-lasting phase. Nat. Mater., 2007, 6: 174～176

撰稿人：陶　军

厦门大学化学化工学院，taojun@xmu.edu.cn

有机导电磁体

Organic Conductive Magnet

长期以来，人们认为电导体是金属，强磁体也是金属或其氧化物；而有机材料、配位化合物材料和高分子材料（有时被统称为分子材料）由于缺乏自由电子，一直与导电材料和强磁性材料无缘。20 世纪中叶以来，情况发生了很大变化。70 年代初出现了第一个有机导体[1]，70 年代中叶出现了导电高分子[2]，80 年代初出现了有机超导体[3]，80 年代中叶出现了有机和金属有机铁磁体[4]。2000 年的诺贝尔化学奖则授予了导电高分子的三个发现者。

在庆贺导电性和铁磁性这些曾经专属于金属（或其氧化物）的固体物理性质已纷纷在分子材料中显现的时候，人们发现还有一个重要的性质尚未被突破，那就是兼有金属导电性和强磁性的材料仍然为金属所专有。常见的这样的金属有铁和镍。它们都是导体，而且又都是铁磁体，而且它们的铁磁转变温度（居里温度）都很高。与此不同的是，有机导体、半导体或超导体都不是强磁体，而有机或分子磁体都不导电。换言之，在有机材料中，导电性和强磁性二者不可兼得。

为什么会有这么大的不同呢？原因在于有机导体的结构和导电机理与金属导体是完全不同的。以第一个有机导体 TTF・TCNQ 为例。它是由富电子的 TTF 分子和缺电子的 TCNQ 分子经过氧化-还原反应（物理称之为电荷转移过程）而形成的电荷转移复合物。TTF 和 TCNQ 皆为平面共轭型有机分子，在 TTF・TCNQ 的晶体结构中，TTF 和 TCNQ 分别排列成面对面的、均匀而紧密堆积的分子柱，这种排列方式和所有其他盐类化合物晶体中正负离子交互排列是完全不同的。正是由于这种排列，才能使共轭分子中的 π 电子云在柱内不同分子间互相交盖重叠，在电场存在下沿着分子柱的方向传导电流。为了使带相同电荷的同种分子在分子柱内能相安无事，不致互相排斥，则要求在电子给体（TTF）和受体（TCNQ）之间只发生部分电荷转移。这种结构方式虽然有利于电荷传导，却不利于形成铁磁体。由于电荷只是部分转移，自旋电子数就大大减少；有机导体的那种一维排列方式也不利于电子之间的三维相互作用，而且准一维导体的结构并不稳定，在低温会发生结构畸变，变成二聚体，导致能带结构和电子通道被破坏。所有这些都是不利于自旋的相互作用的，所以 TTF・TCNQ 是普通的顺磁体。而第一个分子铁磁体（十甲基二茂铁）・TCNQ 的晶体结构就和 TTF・TCNQ 完全不同，给体（十甲基二茂铁）和受体（TCNQ）之间发生电荷完全转移，而且给体和受体交互排列，形成混合分子柱。这种结构虽然导致了铁磁性，

却使它成为绝缘体。

从 20 世纪 90 年代中期起，国际上一些研究组开始了有机和分子导电磁体的探索。研究的动力来自两方面。首先是基础研究方面的兴趣，如果能探索出兼有导电性和强磁性的有机化合物，搞清楚其中的结构-性能关系，将是基础理论方面的一大突破；另一个兴趣应当是在于其潜在的应用价值，比如，这种材料有可能是一类新型高效的电磁屏蔽和隐身材料，也有可能提高现有有机磁体的居里温度。

当前主要的研究思路还是借鉴有机导体和有机磁体的结构特点，设计和合成一些由有机平面共轭分子的阳离子和一些无机顺磁性阴离子形成的盐类化合物，希望在晶体中阳离子形成像有机导体那样的面对面排列，形成导电通道，而无机阴离子的自旋能产生长程有序相互电子作用，导致铁磁性能。经过多年的努力，终于在世纪之交取得了突破，一个化学式为$(BEDTTTF)_3[MnCr(C_2O_4)_3]$的化合物诞生（图 1），其晶体室温电导率为 250 S/cm，电导率随温度降低而升高，表现出金属导电性，而且低温下为铁磁体，居里温度为 5.5 K。单晶结构分析表明，无机阳离子形成石墨一样的层状结构，而层间则由平面共轭型有机分子排列成一层面对面的结构[5]。无机层和有机层相间而成，互不干扰。无机层的自旋电子通过草酸根桥而长程相互作用，产生宏观铁磁性，而有机阴离子则形成导电通道，导致金属导电性。

虽然取得了这一突破，但这种阴阳离子分开排列成层状的晶体结构实在不易从这种无机-有机盐来形成，因此，成功的例子迄今仍十分有限。为此中国学者

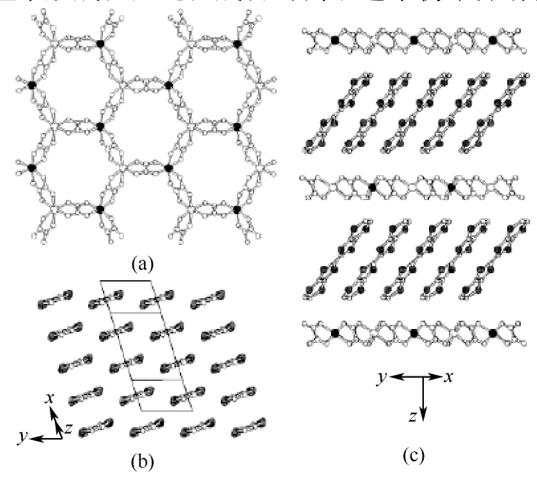


图 1　$(BEDTTTF)_3[MnCr(C_2O_4)_3]$的晶体结构

(a) $[MnCr(C_2O_4)_3]$ 双金属配位阴离子的层状结构，六边形顶点的实心和空心圆点代表两种不同的金属；(b) 有机分子 BEDTTTF 在晶体中排列成面对面的层状结构；(c) 沿 c 轴所示的晶体结构示意图，显示出交替排列的有机层和无机层

从无机层状化合物出发，在层间夹入有机组分，生成无机-有机夹层化合物，希望能兼有无机层和有机层的协同性能。经过多年的努力取得了突破。无机层状主体是 $Mn_xCu_{1-x}PS_3$，是一类反铁磁体，有机客体则是大环多胺的铜配合物。夹层物的结构经过 XRD、IR、UV-Vis、XPS 等鉴定。夹层化合物的室温电导率为 0.4 S/cm，电导率随温度下降而升高，表现出金属导电性。与此同时，在 8 K 温度下发生自发磁化，转变成亚铁磁性。该实验结果已被重复，所得夹层物皆表现出金属导电性和低温强磁性[6]。不过夹层化合物的形成是经由一种扩散过程，很难得到单晶，因此在讨论性质产生的机理方面遇到较大困难。

虽然取得了这些进展，但这两类化合物皆非纯粹的有机化合物，而是无机-有机杂化材料。有人也一直在尝试探索全有机的导电磁体，虽取得一些阶段性进展，但尚未达到最终目标[7]。

探索有机导电磁体确属科学难题之一，但很有意义，也已取得了阶段性的进展，一旦真正取得突破，将不仅有利于揭示有机电子材料的本质，而且将很有可能提供一种新型的高技术新材料。

参 考 文 献

[1] Ferraris J, Cowan D O, Walatka V Jr, Perlstein J H. Electron transfer in a new highly conducting donor-acceptor complex. J. Am. Chem. Soc., 1973, 95: 948

[2] Chiang C K, Fincher C R, Park Y W, Heeger A J, Shirakawa H, Louis E J, Gau S C, McDiamid A G. Electrical conductivity in doped polyacetylene. Phys. Rev. Lett., 1977, 39: 1098

[3] Jerome D, Mazaud A, Ribault M, Bechgaard, K. Superconductivity in a synthetic organic conductor $(TMTSF)_2PF_6$. J. Phys. Lett., 1980, 41: 95

[4] Miller J S, Calabrese J C, Epstein A J, Bigelow R W, Zhang J H, Reiff W M. Ferromagnetic properties of one-dimensional decamethylferrocenium tetracyanoethylenide (1∶1): $[Fe(C_5Me_5)_2]^+[TCNE]^-$. J. C. S., Chem. Commun., 1986, 1026

[5] Coronado E, Mascaros J R G, Garcia C J G, Laukhin V. Coexistence of ferromagnetism and metallic conductivity in a molecule-based layered compound. Nature, 2000, 408: 447

[6] 杨凯. 新型环状多胺夹层化合物的设计、合成与性能 [D]. 武汉：武汉大学化学与分子科学学院，2004

[7] Fujiwara E, Kobayashi A, Fujiwara H, Sugimoto T, Kobayashi H. Novel pai-extended donors containing a 2,2,5,5-tetramethyl-pyrrolin-1-yloxyl radical designed for magnetic molecular conductors. Chemistry Letters, 2004, 33: 964

撰稿人：秦金贵

武汉大学化学与分子科学学院，jgqin@whu.edu.cn

多铁分子材料

Molecular Based Multiferroics

多铁性材料（multiferroics）是能够同时发生自发磁极化（铁磁性、反铁磁性等）和自发电极化（铁电性、铁弹性等）的单相材料[1]。多铁性材料的研究，开始于前苏联科学家在20世纪60年代对硼酸盐（$Ni_3B_7O_{13}I$）和混合金属钙钛矿（如$Pb(Fe_{1/2}Nb_{1/2})O_3$或$Pb(Fe_{2/3}W_{1/3})O_3$）的研究[2]。但直到近几年来，多铁性材料才重新引起人们的极大兴趣和关注[1~3]，原因在于人们对多功能材料的追求。多铁性材料不但具备单一的铁电性、磁性等性能，而且通过磁性和铁电性（及其相关性质）的相互关联和协同效应（magnetoelectric effect，ME，磁电效应），如电场控制的磁极化和磁场调控的电极化，使得它们有可能成为全新的功能材料，在诸如电场控制的磁存储器件、磁场控制的电容器、能量转换器等方面可望获得应用；并可能应用于新型计算机芯片的开发，将逻辑运算（现由半导体材料承担）以及存储功能（现由磁性材料承担）合二为一[1e]，以满足科学技术的发展对器件的多功能化和小型化的需求。另一方面，多铁性材料的研究涵盖了磁学、铁电学、铁弹学等诸多学科。因此，多铁性材料的研究已成为当前国际上的一个跨学科的、活跃的前沿研究领域[3]。

直到目前为止，多铁性材料尚不多见，这是由于自发磁极化和自发电极化的微观机制颇不相同，甚至有时是不相容的[4]。对于绝缘性磁体，自发磁极化或磁有序来源于具有未成对电子的磁性中心的相互耦合。如果过渡金属作为磁性中心，其d电子数目不能为0。另外，磁有序对于材料的晶体结构的对称性没有特殊的要求，尽管磁有序的特性可能与之有关。而自发电极化或铁电性产生于与结构当中原子、离子或原子团的协同位移相关的结构相变，晶体结构必须属于点群C_n或C_{nv}[5]，其微观机制在很多体系当中还不明确。对于作为铁电材料主体的钙钛矿类氧化物等无机固体，如钛酸钡（$BaTiO_3$）、锆钛酸铅（$Pb(Zr/Ti)O_3$，PZT）、铌酸锂（$LiNbO_3$），其中过渡金属离子一般为d^0组态的金属离子如Ti^{4+}和Zr^{4+}。d^0组态的金属离子偏离氧八面体中心的位移，同相邻的一个或几个O^{2-}离子形成较强的键，在能量上有利（被称为d^0-ness）[1c, 4]，但这种稳定化作用对于d电子数目不为0的金属离子不复存在（图1）。因此，大多数磁性钙钛矿类氧化物不是铁电材料。铁电材料的另一个大的家族是铁电性分子固体（分子铁电体），如早期的酒石酸钾钠（Rochelle盐），已经获得广泛应用的磷酸二氢钾

KH_2PO_4（KDP）、三甘氨酸硫酸盐（TGS）等[5]，近年来发展了多种分子固体体系，如许多由不对称的有机的酸（如方酸、羟基苯醌）或碱（如一些含氮碱）以及氢键互变异构分子构成的分子铁电体[6]、电荷转移复合物[7]、金属-有机骨架（MOF，或称配位聚合物骨架）等等[8]。其铁电性来源是晶体结构当中氢键的有序化（协同作用）（图 2）或它所触发的离子位移而产生的电偶极矩，或电荷有序化，或属于极性空间群的晶体结构等。但是，由于铁电性分子固体一般不含磁性中心，或磁性中心被良好分隔，它们不具备磁有序性质[5~8]。

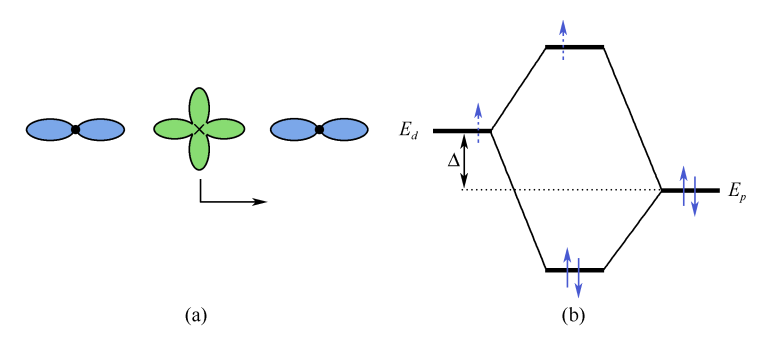


图 1　钙钛矿类氧化物铁电材料的“d^0-ness”规则[1c]，d 电子数不为 0 时（虚箭头）成键和反键作用抵消

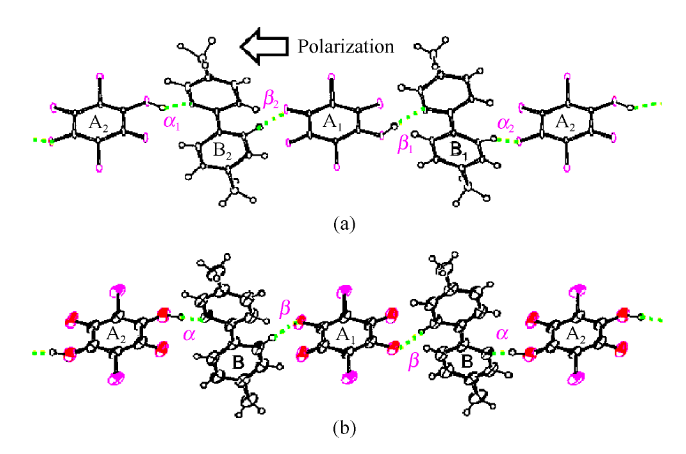


图 2　由 2，5-dihydroxy-p-benzoquinone 和 5，5′-dimethyl-2，2′-bipy 形成的共晶在铁电相［（a）50K］和顺电相［（b）293K］的结构

293K 时无序的氢键形成中心对称的结构；50K 时氢键有序化，形成极化的结构[6(a)]

目前，已知多铁性材料主要是无机氧化物和硫化物，其中一些呈现了显著的 ME 效应。一些不符合“d^0-ness”规则的多铁性钙钛矿材料如 $BiMnO_3$ 和 $BiFeO_3$，其磁有序由过渡金属离子 Mn^{3+} 和 Fe^{3+} 导致，而铁电性来源是 Bi^{3+} 离子的孤对电子的极化[9]。在具有尖晶石结构的 $CdCr_2S_4$ 中观察到了由磁场引起的巨

磁电容效应（colossal magnetocapacitive）[10]（图 3（a）），而在 $TbMn_2O_5$ 中则发现了磁场引起的电极化翻转和电极化-磁场滞回行为[11]（图 3（b））；这些体系和另外一些材料如氧化铜[12]当中，非共线的磁结构（自旋倾斜、螺磁性、自旋阻挫等）可能是导致材料电极化的原因[1(b), 13]。钙钛矿锰酸盐（Ln/Ca）MnO_3 以及磁铁矿 Fe_3O_4 等也是多铁性的[14]，源于这些强电子相关体系的电荷有序化或电荷密度波（CDW）产生的结构相变。

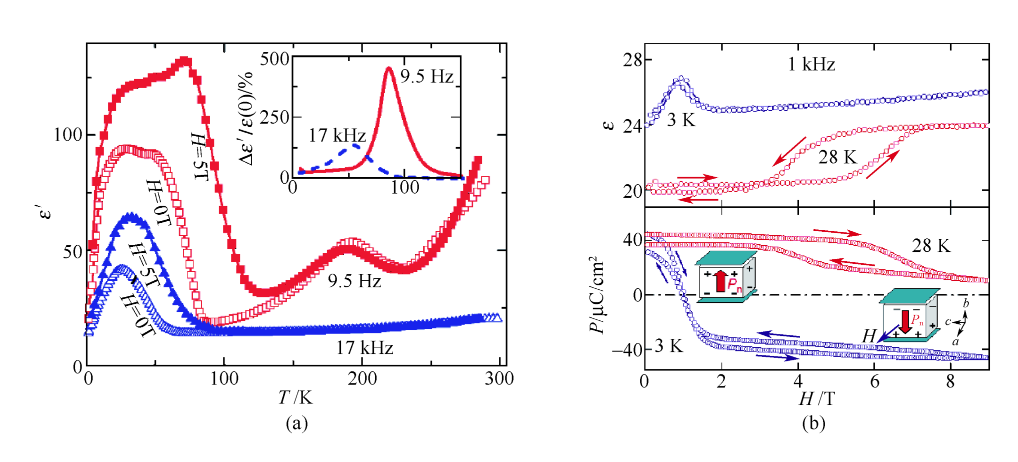


图 3　（a）$CdCr_2S_4$ 的巨磁电容效应[10]；（b）$TbMn_2O_5$ 中磁场引起的电极化翻转和电极化-磁场滞回行为[11]

然而，对于分子固体而言，虽然分子磁体和分子铁电体的研究都已分别取得了很多成就，表明了分子磁体磁性的丰富多样性（包括自旋倾斜和自旋阻挫）和多功能性（如手性磁体等）[15]以及分子铁电体具有的优越性质（如低电场驱动、在宽的温度范围的高介电性能、高介电各向异性等）[6]，兼具铁磁性和铁电性的分子固体材料（称为多铁分子材料）非常鲜见。最近，日本科学家报道了可能是首例铁磁性和铁电性共存的分子固体，是一种普鲁士蓝类化合物铁锰氰合铷[16]，其铁电性可能起因于结构当中存在的空穴和氰根-金属键的柔性。一些多孔磁性的金属-有机骨架在包合了极性的客体分子后表现了铁电性或介电系数的反常[17]。这些结果说明，多铁分子材料的研究刚刚开始，值得深入探索和发展。分子固体材料特别是有机-无机杂化材料（hybrid，如金属-有机骨架 MOF）所具有的易于设计（基于配位化学、超分子化学和晶体工程）、易于制备和加工（制备条件温和如常温、溶液方法等）、易于进行化学调控（可以选择不同的分子构筑块，building blocks）的特点，其性质结合了有机和无机固体的特征等等，是重要的优越之处[18]。

因此，多铁分子材料是目前多铁性材料研究的一个新的方面，它是与无机氧

化物或硫化物多铁性材料研究并行的和互补的。其研究方向可能包括：①具有非共线磁结构的分子基磁体，如由不对称磁交换作用即Dzyaloshinsky-Moriya作用形成的自旋倾斜体系，或具有竞争磁交换作用（Frustration）的体系等的铁电性；②具有氢键系统的分子磁性体系，其中的氢键作用有可能产生铁电性；③多孔磁性金属-有机骨架包合的极性溶剂或客体分子的介电和铁电行为；④由特定结构的共配体如手性的或两性离子型的配体和短桥连配体形成的磁性配位聚合物骨架，等等。

参考文献

[1] (a) Editorial. Nat. Mater., 2007, 6: 1; (b) Cheong S W, Mostovoy M. Nat. Mater., 2007, 6: 13; (c) Khomskii D I. J. Mag. Mag. Mater., 2006, 306: 1; (d) Rao C N R, Serrao C R. J. Mater. Chem., 2007, 17: 4931; (e) Chu Y H, et al. Materials Today, 2007, 10: 17; (f) The News Staff. Science, 2007, 318: 1849

[2] (a) Schmid H. Ferroelectrics, 1994, 162: 317. (b) Ye Z G, Schmid H. Ferroelectrics, 1994, 162: 119

[3] 香山科学会议第306次学术讨论会. 多铁性材料的发展与挑战，2007

[4] Hill N A. J. Phys. Chem. B, 2000, 104, 6694

[5] (a) 钟维烈. 铁电体物理学. 北京:科学出版社，1996; (b) 殷之文. 电介质物理学. 第二版. 北京:科学出版社，2003

[6] (a) Horiuchi S. et al. Angew. Chem., Int. Ed., 2007, 46: 3497; (b) Horiuchi S, et al. Chem. Commun., 2007, 2321, and refs cited in: Nat. Mater., 2005, 4: 163; (c) Katrusiak A, et al. Phys. Rev. Let., 1999, 82: 576; 2002, 89: 215507; (d) Nakamura T, et al. J. Am. Chem. Soc., 2004, 126: 291; (e) Kumai R. J. Chem. Phys., 2006, 125: 084715

[7] Horiuchi S, et al. Chem. Phys., 2006, 325: 78

[8] (a) Xiong R G, et al. Chem. Soc. Rev., 2008, 37: 84, and refs cited in: J. Am. Chem. Soc., 2007, 129: 5346; J. Am. Chem. Soc., 2006, 128: 6554; Inorg. Chem., 2006, 45: 4868; (b) You X Z, et al. Angew. Chem., Int. Ed., 2007, 46: 6820; (c) Okubo T, et al. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127: 17598

[9] Seshadri R, Hill N A. Chem. Mater., 2001, 13: 1892

[10] Lunkenheimer P, et al. Nature, 2005, 434: 364

[11] Ahn J S, et al. Nature, 2004, 429: 392

[12] Kimura T, et al. Nat. Mater., 2008, published online: 24 February 2008; doi:10.1038/nmat2125

[13] Tokura Y. Science, 2006, 312: 1481

[14] (a) Daoud-Aladine A, et al. Phys. Rev. Lett., 2002, 89: 97205; (b) Efremov D V, et al. Nat. Mater., 2004, 3: 853; (c) references 34～40 cited in 1c

[15] Miller J S, Drillon M. Magnetism: Molecules to materials. Vol. 1～5. Weinheim: VCH, 2001, 2003, 2005
[16] Ohkoshi S I, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46: 3238
[17] Cui H B, et al. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128: 15074; Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 44: 6508
[18] Cheetham A K, Rao C N R. Science, 2007, 318: 58

撰稿人：王哲明
北京大学化学与分子工程学院，zmw@pku.edu.cn

功能配合物的可控合成

The Rational Design and Syntheses of Functional Metal Complexes

20 世纪 80 年代以来，以新材料、电子信息、新能源以及生物技术等为代表的高新技术已成为国际竞争的焦点。性能优良的新型光电功能材料和信息器件是当前新技术的基础。随着功能材料和器件广泛的应用，这同时又对功能体系提出了更高的要求。目前研究和应用最广的是以原子（或离子）材料为基质的体系，诸如 $LiNbO_3$、GaAs 等无机功能体系，简称为原子基材料。它们具有耐高温、易结晶等优点。另一类是以金属配合物、有机和高分子化合物等为代表的分子基体系，称为分子基材料。其优点是易于加工、便于剪裁等。而以无机和有机相结合所形成的配合物功能体系，由于兼具有机和无机的特性和优点而诱导出新的物理和化学性质，从而为高新技术的发展开拓了新的途径。目前已报道了分子导体（如超导体 $RbTl_2C_{60}/C_{70}$）和电光材料，临界温度 T_c 接近室温的配合物磁体等。Nobel 奖获得者 Lehn 倡导从分子识别进行分子组装以形成全新一代的分子电子器件，而 Marcus 的电荷转移理论为分子工程设计提供了一定基础。瑞士的 Grätzel 小组通过优化吡啶钌分子染料等体系间电荷转移的能级匹配，获得了具有 10.6%转换效率、价格低廉的染料敏化太阳能电池等等。实际上，近年来由此创造的一系列分子导电、光波吸收、发射、激光、分子非线性光学和分子磁性等特殊功能的化合物，在诸如微电子、光电子学、信息、通讯和新能源等高技术中的应用都取得了一系列重大突破，从而导致激子、超分子、光诱导自旋交叉、分子机器、分子电子器件、信息化学等新思维、新概念和新技术不断形成。

光电功能配合物的可控合成和组装，以及结构和性质规律性的研究，对新能源、材料和信息领域而言是具有强烈应用背景的基础研究。与高新技术密切相关的光、电、热、磁等功能，不仅取决于组成体系的分子结构和性能，还与分子在固态中的空间排布方式及其相互作用等因素密切相关。因此，对于配合物等分子体系而言，需要解决的实际和理论问题远比金属氧化物、半导体和有机材料更为复杂。下面几个方面构成了功能配合物的可控合成以及结构与性能调控研究中的关键问题，这也是该研究目前的主要研究难点：

（1）如何根据具体的化学与物理功能要求，设计与合成结构新颖的有机、配合物和无机多面体等分子基块，并赋以特定的功能？如不同金属离子（含有 d^n 和 f^n 电子组态）和多样的有机配体（包括其大小、形状、手性和识别等空间和立

体构型），通过配位键和非共价键联结的作用，可以自组装成特殊的柔性或刚性结构。这也称为分子设计。

（2）基于能量和结构规则，如何将选择的分子基块进行施工，有序定向地组装以强化分子间的相互作用，从而有效地实现预定的功能？通过对无机和有机多面体基块进行组装，使构筑的多维体系或类四级结构具有明显的有序性和方向性。配合物基块形成主体结构时具有从弱键到强键的特定优点，而且主-客体间识别作用和定向结构因素将起决定性作用。建立连接有限分子基块与无限分子固体的桥梁及其转化机制。这也称为分子工程。

（3）研究基于分子基块间电子传递，能量转移和自旋转换等作用规律。调制体系物理化学功能的微观机理，改进和发展实现分子设计和晶体工程施工的方法。同时研究多功能分子体系不同功能之间的相关性和协同效应，探索“分子设计-结构调节-性能优化”的规律性。

（4）在分子设计和晶体工程基础上，合成出性能优异、稳定性高、成本低廉的功能配合物。通过直接与功能性有机和无机材料复合的方法，探索有实际意义的功能分子材料。

通过调变有机配体和金属离子的电子结构和配位构型，构建预期结构和功能的新化合物。例如，基于有机配体的金属-有机骨架（metal-organic framework，MOF）的合成已经相当系统和深入，但是基于有机配体的簇-有机骨架（cluster-organic framework，COF）的合成研究尚未系统化。这是因为 MOF 仅考虑金属离子与有机配体间的成键作用，而簇-有机骨架不仅要考虑金属离子间的聚集成簇，还要考虑簇单元（多个金属离子）与配体间的成键作用。因此，可控制备 COF 型功能配合物，其关键点及难点是探索合理的反应条件，使金属离子聚集成稳定的簇单元并进一步组合成 COF 型无机-有机复合材料。

在合成及实验基础上，从理论上深入阐明磁性与结构相互关系；努力提高单分子和单链磁体的阻塞温度，获取临界温度超过室温的铁磁性分子导体或半导体等；探索与信息存储材料密切相关的分子磁性材料和分子自旋电子器件。研究光诱导电子转移和能量传递基本过程，探索与能源相关的光电转换和能量存储材料，如太阳能利用、传感器和光电转换信息材料等。深入研究功能配合物体系的物理化学性质及影响规律，探讨特定体系的功能及其分子工程学。对于非中心对称配合物功能体系，通过调整电子给体和受体基块相互作用，借以控制体系的电子转移和能量转移，开展分子设计及其物理效应的研究，如铁电、压电、非线性光学、多功能（多铁性、手性磁体）等效应。

这是一个化学、物理、材料科学和电子信息等多学科交叉的研究领域，是当代活跃且前沿的基础研究之一。该研究的突破具有重要的科学意义，并将对国民经济和社会发展产生重要作用。

参 考 文 献

[1] 游效曾. 分子材料——光电功能化合物 [M]. 上海：上海科学技术出版社，2001

[2] Kahn O，Martinez C J. Spin-transition polymers：From molecular materials toward memory devices. Science，1998，279：44

[3] Coronado E，Galán-Mascarós J R，Gómez-García C J，Laukhin V. Coexistence of ferromagnetism and metallic conductivity in a molecule-based layered compound. Nature，2000，408：447

[4] Wernsdorfer W，Aliaga-Alcalde N，Hendrickson D N，Christou G. Exchange-biased quantum tunneling in a supramolecular dimer of single-molecule magnets. Nature，2002，416：406

[5] Eerenstein W，Mathur N D，Scott J F. Multiferroic and magnetoelectric materials. Nature，2006，442：759

[6] Bogani L，Wernsdorfer W. Molecular spintronics using single-molecule magnets. Nature Mater.，2008，7：179

[7] Zheng S T，Zhang J，Yang G Y. Designed synthesis of POM-organic frameworks from {Ni_6PW_9} building blocks under hydrothermal conditions. Angew. Chem. Int. Ed.，2008，47：3909

撰稿人：左景林[1]　杨国昱[2]

1. 南京大学配位化学国家重点实验室，zuojl@nju.edu.cn

2. 中国科学院福建物质结构研究所，ygy@fjirsm.ac.cn

分子间弱相互作用与功能超分子材料的调控

Weak Intermolecular Interactions and Controlling of Functional Supramolecular Materials

化合物按其成键本质粗略地可分成离子键化合物和共价键化合物。离子型的无机物多为离子键相结合的化合物；有机分子和有机高分子为共价键相结合的化合物。有机化合物常指碳和氢生成的或碳与氢一起和氧、氮以及少数其他元素生成的化合物；除有机化合物以外的一切物质，包括所有元素，以及碳的氧化物、碳酸盐等都为无机化合物。超分子化学是高于分子层次的化学，研究的是由多个分子通过分子间弱相互作用结合在一起具有高度复杂性的实体。超分子体系中，分子之间的相互作用并没有形成强的化学键，仅存在较弱的动力学活泼的非共价键（诸如静电相互作用、van der Waals 力、疏水效应、π-π 堆积相互作用和氢键等）。正是这种弱相互作用决定着生命体中的信号转换，离子和小分子选择性跨膜传输，酶反应或更大组合体的生成等，非共价相互作用决定了体系一系列物理特性和膜、胶束、囊等大组合体中两性分子的组织作用[1]，特定的分子间相互作用引起了各种化学、物理和生物中高选择性识别、反应、传输和调制过程，这些过程赋予体系特定的功能性质。超分子自组装聚合物是获得功能材料的有效手段之一[2,3]，分子磁体、分子开关、分子导线、分子存储器以及分子控制器、分子机器等研究取得了重要进展，弱相互作用中新信息的开发利用无论在理论还是在实践上都有重要意义[4]。

超分子晶体结构的堆积状况来自于组分形状（决定堆积效率和斥力）、特定官能团相互作用和协同效应（决定诱导效应和电荷迁移）。由于我们对分子间的详细相互作用的认识有限，特别是当涉及的组分数目增加时，超分子体系中结构组元间的连接更复杂，不同弱相互作用对最后产物结构性质影响很不同，同样一种弱相互作用也变化多样，比如在超分子结构变化中常扮演重要作用的氢键，形成氢键的指向角度分布变化导致弱相互作用就各不相同，其他因素如构象变化、同质异晶现象等，使得很难控制和预见整个体系网络的结构和性质[5]。另一方面，科学技术的发展迫切要求我们从理论上理解有序集合体构筑本质，找到切实可行的方法，优化各种因素，控制化合物的结构和性质，从实验上设计合成出性能良好的功能超分子功能材料，逐步做到按人们意愿调节控制目标产物性质。怎样解决超分子功能材料结构和性质调控问题？目前是科学上的难题之一。

广义配位化学擅长多种弱相互作用研究，从基元分子的编码识别、取向、排列、连接方式和协同作用去实现从简单分子到超分子纳米结构和性质的跨越；从小尺寸有序排列设计到新型材料的跨越。研究其组装规律，初步有条件地探索调控新物质的化学物理性质的奥妙，力争逐步有条件地走向按人们意志获取良好性质的新物种。金属-有机框架结构（MOF）研究近年来获得迅速发展，合成时不仅要选定结构需要的模块，而且要考虑到其组装特点，为了能预见和调节产物的结构和性质，引入了次级建筑元（SBU）概念[6,7]。在 MOF 研究中，人们从建筑元构建网络的原理出发，考虑到 SBU 和连接体的几何特征和化学特征就有，设法修正合成条件以便让建筑元的组装能按设计目标进行，构造复杂的目标产物[8]，使得化学上的很小修饰就能得到所希望的新产物。通过调解次级建筑元的，各种具有特色许多氰化物、氰基衍生物、草酸盐的 MOF 的磁性材料化合物，框架型稀土材料及大量空洞材料已被合成出来[9]。SBU 在预见和调控框架功能材料化合物的研究中扮演着越来越重要的角色。

在超分子网络结构研究中，另一个调控分子识别、排列和构型的对策是利用分子构造学（tectonics）原理。如果精心设计的特定分子有多方位定向结合能力，当它们缔合时，其间的相互作用就能决定最后产物的结构。而这类特定的分子被称作构造子（tecton）。人们通过设计程序化活性分子构造子，程序化构造子通过分子的相互识别相结合，并通过反复识别一直传递下去，最后形成了具有特定几何结构、拓扑结构的网络[10]。这方面研究的发展可能实现在不改变基本结构的同时，通过调整某些组分获得对目标产物结构和功能的微调[11~13]。一系列有序化材料，如层状无机材料、新型杂化材料、纳米材料、非线性光学材料等多领域的研究已取得了良好结果。

通过改变超分子体系的某个组分，调控目标产物的结构和性质是另一个常见的途径。近年来，有客体诱导的结构转变研究有不少报道。图 1（a）所示是客体分子控制下的在晶体和无定形之间的可逆的转变；图 1（b）客体分子存在或失去晶体和晶体之间的可逆的转变；图 1（c）是用不同客体分子导致不同的晶体结构[14]。

发挥配合物花样繁多的价键和空间结构特点，对金属和配体前体定向信息编码，将组元的结构信息和功能信息表达到体系中。例如，镍的二硫烯磁性配合物，在深入理解组分的结构信息和功能特点基础上，从相同的电子载体、相似的平衡离子，仅仅通过取代基微小变化控制了体系中的氢键形成、s…s 相互作用，极弱相互作用引起的空间定向性，得到一系列具有不同结构、不同磁性质的功能体系[15]。

如何调节弱相互作用实现超分子材料的有效调控，至今还没有一个通用的方案来达到这一目标，未来主要利用超分子结构特点，深入理解弱相互作用的本

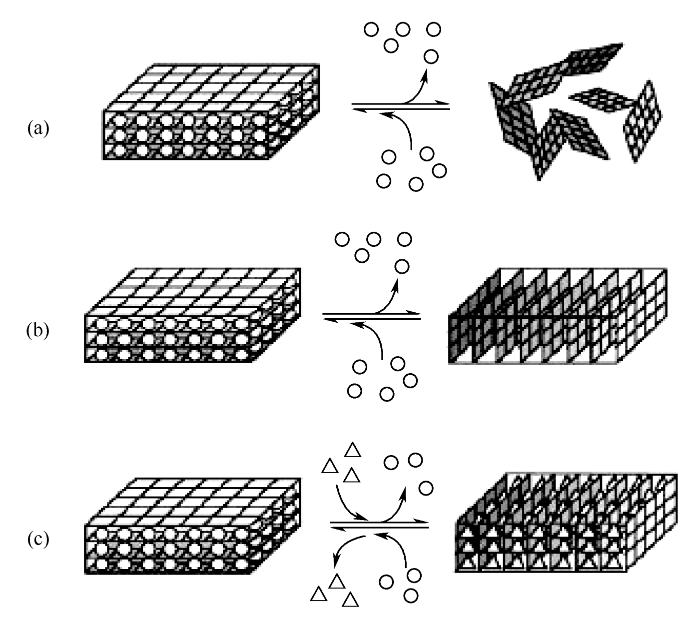


图1 客体诱导的结构转变

质，设计有效结构信息和功能信息载体，在特定的目标材料中合理表达，这一方面的研究将加深我们理解生命过程从无序到有序的转变，有利于新型材料的预见和开发，有力地促进多领域相关的高科技发展。

参 考 文 献

[1] Reinhoudt D N, Crego-Calama M. Synthesis beyond the molecule. Science, 2002, 295: 2403～2407

[2] Ikkala O, Brinke C T. Functional materials based on self-assembly of polymeric supramolecules. Science, 2002, 295:2407,2408

[3] Brunsveld L, Folmer B J B, Meijer E M, et al. Chemical Reviews, 2001, 101:4071～4097

[4] Reinhoudt D N. Supramolecular materials and technologies. New York: John Wiley & Sons,1999

[5] Yaghi O M, O'Keeffe M, Ockwig N W. Reticular synthesis and the design of new materials. Nature, 2003, 423: 705～706

[6] Kitagawa S, Kitaura R, Noro S. Functional porous coordination polymers. Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43: 2334～2375

[7] Eddaoudi M, Moler D B, Li H, et al. Modular chemistry: Secondary building units as a basis for the design of highly porous and robust metal-organic carboxylate frameworks. Acc. Chem. Res., 2001, 34: 319～330

[8] Chun H. Low-level self-assembly of open framework based on three different polyhedra:

metal-organic analogue of face-centered cubic dodecaboride. J. Am. Chem. Soc, 2008, 130: 800～801

[9] Shi F N, Cunha-Silva L, Sá Ferreira R A, et al. Interconvertable modular framework and layered lanthanide(III)-etidronic acid coordination polymers. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130: 150～167

[10] Hosseini M. Acc. Chem. Res. Molecular Tectonics: From simple tectons to complex molecular networks. Acc. Chem. Res., 2005, 38: 313～323

[11] Malek N, Maris T, Perron M E. et al. Molecular tectonics: porous cleavable networks constructed by dipole-directed stacking of hydrogen-bonded sheets. Angew. Chem., 2005, 117: 4089～4093

[12] Boulton B, Zaworotko M J. From molecules to crystal engineering: supramolecular isomerism and polymorphism in network solids. Chem. Rev., 2001, 101: 1629～1658

[13] Kabbour H, Janod E, Corraze B, et al. Structure and magnetic properties of oxychalcogenides $A_2F_2Fe_2OQ_2$ (A=Sr, Ba; Q=S, Se) with Fe_2O square planar layers representing an antiferromagnetic checkerboard spin lattice. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130: 8261～8270

[14] Kitagawa S, Kitaura R, Noro S. Functional porous coordination polymers. Angew. Chem. Int. Ed,. 2004, 43: 2334～2375

[15] Ni Z P, Ren X M, Ma J, et al. Theoretical studies on the magnetic switching controlled by stacking patterns of bis(maleonitriledithiolato) nickelate(III) dimers. J. Am. Chem. Soc, 2008, 127: 14330～14338

撰稿人：孟庆金

南京大学化学化工学院，mengqj@nju.edu.cn

分子影像材料

Molecular Imaging Materials

毋庸置疑，医学影像技术在人类对疾病的认识过程中起着十分重要的作用。然而常规的医学影像技术（X射线摄片、CT、MRI、超声学检查等）的原理是基于对象的理化特性差异进行成像，反映的是人体器官或组织的解剖和生理状况，是疾病的终末期状态，因此无助于实施早期医疗干预。

分子影像是探测疾病过程中细胞和分子水平的异常，显示组织水平、细胞和亚细胞水平的特定分子，反映活体状态下分子水平变化，对其生物学行为在影像方面进行定性和定量评价，为疾病的早期诊断和治疗提供分子水平的信息[1,2]。分子影像学被认为未来最具有发展潜力的十个医学科学前沿领域之一，被誉为21世纪的医学影像学。目前的分子影像主要包括磁共振成像、核医学影像［如正电子断层显像（PET）、单光子发射计算机断层显像（SPECT）］和光学成像等。表1给出了目前主要的分子影像技术的优缺点比较。

表1　目前主要的分子影像技术的比较

成像设备	空间分辨率	深度	时间分辨率	灵敏性/（mol/L）	优点	缺点
MRI	100μm	无限制	min～h	10^{-3}～10^{-5}	形态学/功能成像	低灵敏性，需大量的探针
PET	1～2mm	无限制	10s～min	10^{-11}～10^{-12}	高灵敏性，定量分析，功能成像	低空间分辨率，辐射损害，价格贵
荧光成像	亚微米	<1cm	s～min	10^{-9}～10^{-12}	高灵敏，活细胞检测	低穿透深度

尽管分子影像学的发展为疾病的早期诊断提供了广阔的前景，分子影像设备在2002年后得到了高速的发展并于现在进入了一个平台期，但大多数医院里的分子影像设备还只局限于常规的医学临床诊断，难以真正用于疾病的早期诊断，其主要原因是缺乏适合临床应用的、高度靶向的分子影像材料（即分子探针）。分子影像材料的缺乏已成为制约分子影像领域发展的瓶颈。因此，分子影像材料的开发是未来分子影像领域研究的难点和重点。

分子影像材料（即分子探针）是一种带有特定标志并能够被检测到的特殊分子，起到标记靶分子和信号放大的作用。分子影像是通过分子探针与成像靶点

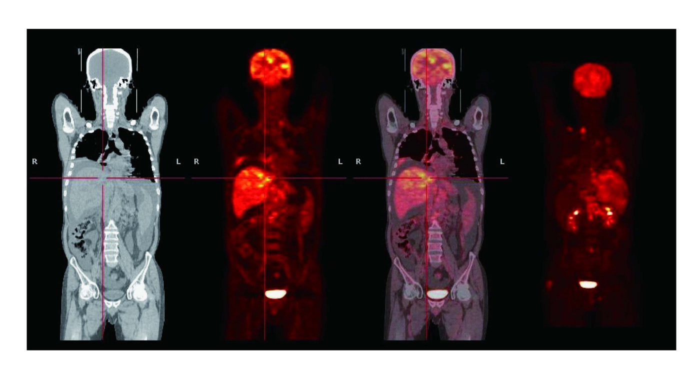


图 1　PET-CT 全身扫描成像图

（如受体、酶和核酸）特异性结合，利用高精度的成像技术示踪体内特殊分子的信息，从而为了解疾病的发生和发展提供依据。在分子影像中，分子探针的制备是核心。分子探针的制备包括以下几个过程：①根据检查目的选择合适的成像靶点；②再根据选择的靶点设计合成分子探针并导入体内，使探针和靶点充分结合；③最后是选择相应的成像技术提取分子信息。

理想的分子成像材料必须满足一些特定的条件：①具有高的时空分辨率，即探针信号能被适度扩增，具有高的信噪比；②具有良好的生物相容性，无毒且可代谢；③能克服生物传递屏障，有效地进入靶向器官和细胞内；④具有高度特异性和亲和力，具有高的靶向/非靶向比；⑤具有良好的稳定性；⑥制备工艺简单。事实上，目前的分子影像材料很难同时满足上述的全部要求，因此合成理想化的分子影像材料还有很长的一段路要走。

低分子量的分子影像探针已发展相当长时间，如许多小分子荧光探针已经商业化，但商业化的具有靶向性的分子荧光探针则非常少；绿色荧光蛋白及其衍生物是一类较为理想的荧光探针，2008 年诺贝尔奖化学奖授予在绿色荧光蛋白方面做出杰出贡献的下村修（Osamu Shimomura）、马丁 • 查尔菲（Martin Chalfie）和钱永健就是最好的证明；但绿色荧光蛋白只解决了细胞层次的活体成像，对于小动物的活体成像以及今后进一步临床应用依然无能为力。正电子发射体层成像技术用适当的正电子放射性核素标记核酸、受体、酶、基因等生物分子，直接显示疾病发生的分子机制，是分子影像学的杰出代表。其中，临床上使用的最广泛的小分子 PET 探针是 2-^{18}F-脱氧-D-葡萄糖（FDG），但它依靠的糖代谢酶活性进行 PET 成像，无法区分炎症和癌症。此外，目前的 PET 探针的标记技术依然存在许多问题，如反应时间长、常在有机溶剂中进行、标记方法单一等。因此，分子探针的研发还有很长的一段路要走。

在分子影像材料的研究中，最为关键依然是如何设计合成出具有高时空分辨的分子影像探针。如荧光成像是以探针的荧光信号进行示踪，是一种能在亚细胞层

次进行活体观测的方法；相比于超声、磁共振成像和放射性成像，荧光成像的分辨率更好，可达亚微米。但荧光成像发展到今天依然存在生物样品的自发荧光干扰。最近，稀土上转换发光材料由于其独特的近红外光激发、可见光发射的发光机理，被认为是一类非常有前途的荧光探针[7]。尽管不断有新的进展报道，但目前的这些研究结果还仅仅停留在实验室研究的阶段，离实际应用还有很长的路要走。

近些年来，纳米技术的出现，为重新审视和合成分子探针提供新的角度和途径，特别是合成多功能集成的分子探针提供了广阔的平台。自 1998 年 Alivisatos[3]和 Nie[4]等将半导体量子点应用于细胞成像以来，人们开发了大量的纳米材料用于荧光成像[5,6]，并带动其他纳米材料用于分子影像学的研究。在分子影像纳米材料研究中，如何依照分子识别原理（如受体与配体作用、抗原-抗体特异性识别、酶与底物的分子识别等）来选择成像靶点并将靶分子与纳米材料相连是一项挑战。

综上所述，作为目前最高层次的显像技术，分子影像会继续得到学术界和产业界的广泛关注。在目前分子影像设备发展进入平台期后，分子影像中的探针进展决定分子影像研究进度，分子影像从设备竞争进入探针竞争阶段。多样性分子影像材料（特别是具有靶向分子探针）的成功开发将适合个体的诊疗，从而改变整个医学诊断的现状，真正实现疾病的早期诊断，将为人类的健康事业作出不可估量的贡献。

参 考 文 献

[1] 李林法. 肿瘤靶向分子影像[M]. 北京:科学出版社,2006

[2] 申宝忠. 分子影像学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007

[3] Bruchez Jr M, Moronne M, Gin P, et al. Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels[J]. Science, 1998, 281: 2013～2016

[4] Chan W C W, Nie S M. Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection [J]. Science, 1998, 281: 2016～2018

[5] Michalet X, et al. Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics [J]. Science, 2005, 307: 538～544

[6] Grainger D W, Castner D G. Nanobiomaterials and nanoanalysis: opportunities for improving the science to benefit biomedical technologies[J]. Adv. Mater., 2008, 20: 867～877

[7] Chen Z G, Chen H L, Hu H, et al. A versatile synthesis strategy for carboxylic acid-functionalized upconverting nanophosphors as biological labels[J]. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130: 3023～3029

撰稿人：李富友

复旦大学化学系，fyli@fudan.edu.cn

智能配位聚合物分子材料

Smart Coordination Polymer Molecular Materials

自 1987 年诺贝尔化学奖授予 C. J. Pedersen，J. M. Lehn 和 D. J. Cram 以来，超分子化学的理论和方法发挥着越来越重要的作用，该学科的研究更加紧密地与各化学分支相结合。反过来，化学各领域的研究也极大地促进着超分子化学的发展。各种立体分布的配位键以及具有光电磁等功能的分子间的各种形式和各种程度的非共价作用就为构筑有序结构分子聚集体提供了多种多样的“建筑基元”和丰富多彩的识别和组装方式。超分子化学直接导致了多功能分子材料之一的配位聚合物分子材料的出现。

配位聚合物这一术语，早在 20 世纪 60 年代就见之于文献[1]。但是，引发配位聚合物系统研究的先驱者则是澳大利亚化学家 R. Robson。Robson 小组在 1990 年前后，报道了一系列多孔配位聚合物的晶体结构和阴离子交换性能等性质[2]。近十多年来，随着仪器设备的不断改善，特别是核磁共振、质谱以及 X 射线衍射技术的发展，科学家可以在较短的时间内测定出物质的结构。这一新兴研究领域开始得到人们的重视，并高速发展起来，成为当前配位超分子化学的重要研究领域。

配位聚合物是以金属离子（或金属离子簇）与有机桥连配体为基本组成成分，两者在结构、配位性质方面均可以多样化，通过配位键的形成，其组合自然非常丰富多彩。最近十年来，得益于分子基材料研究工具的不断改进、物质的多尺度物理化学性质（包括电性、磁性、光学与机械性质）研究以及化学合成技术等诸多方面的进步，人们已经制备了大量结构新颖、多样化，甚至具有各种功能的配位聚合物。其主要的功能包括：气体分子与小分子有机蒸气的吸附与分离、多相催化、多相分离、分子与离子交换、手性识别与分离、单分子/单链磁体、发光与非线性光学性质、多铁性等[3]。因此，配位聚合物正吸引科学家的广泛兴趣，成为一个重要的研究前沿。

21 世纪科学技术发展的中心课题之一是微小化与资源可持续利用，这些都需要新型材料。当材料微小化后，我们希望它能多功能、多应变。因此，研制智能性材料是理想的目标之一。智能材料又可以称为敏感材料，其常用的英文翻译有 intelligent material、smart material、adaptive material 等，其构想来源于仿生，也就是模仿大自然中生物的一些独特功能制造人类使用的工具，如模仿蜻蜓

制造飞机等等，它的目标就是研制出一种材料，使其成为具有类似于生物的各种功能的“活”的材料。

近年来，配位聚合物研究领域的研究人员借鉴传统意义上的智能材料能够响应外界变化（即能够对外界（或者内部）的电、光、热、应力、应变、化学、核辐射等刺激具有感知功能）以及能够按照设定的方式选择和控制响应等特点，开始对智能分子基动态材料的探索研究[4~8]。他们运用晶体工程和超分子化学的基本原理和方法，采用合理分子设计与有特色的可控组装方法，成功制备了具有对外界物理化学刺激有动态响应的智能微孔材料原型，其孔洞结构和功能在客体分子的脱附/吸附过程中，能发生明显的响应性变化。例如，由 Co^{2+} 离子与二羧酸配体构筑的磁-孔双功能分子材料的结构与磁功能可以随溶剂分子的去除与再吸附发生动态变化[9]，因而可能发展成为一类智能型分子传感器。最近，科学家们在密切关注有关动态微孔分子基材料的研究和开发，其直接动力之一是为了解决化学工业的规模化生产中一些重要原料的分离和提纯[10]。例如，目前有关分离二甲苯异构体的方法中，存在吸附分离法流程控制复杂和结晶法过程能耗高等关键技术问题。

智能分子材料必须具备感知、驱动和控制这三个基本要素。对于配位聚合物而言，能否响应外界（刺激）变化以及能否按照设定的方式选择和控制响应是这类分子能否作为智能材料的化学方面的主要难点，这也是配位聚合物分子材料研究领域最具挑战性和最前沿的发展方向之一。尽管动态配位聚合物分子材料的研究起步相对较晚，设计和制备出智能型分子基动态材料还需要走相当长的路，但是，注重多功能分子基材料，特别是智能型分子基动态材料，将会开辟一个全新的化学研究空间，给 21 世纪化学科学带来新的发展机遇，同时对材料科学和生命科学的发展有重要意义。

参 考 文 献

[1] Lehn J M. Supramolecular chemistry-scope and perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel Lecture)[J]. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1988, 27: 89

[2] Hoskins B F, Robson R. Design and construction of a new class of scaffolding-like materials comprising infinite polymeric frameworks of 3D-linked molecular rods [J]. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112: 1546

[3] Kitagawa S, Kitaura R, Noro S I. Functional porous coordination polymers[J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43: 2334

[4] Halcrow M A. Trapping and manipulating excited spin states of transition metal compounds [J]. Chem. Soc. Rev., 2008, 37: 278

[5] Sessoli R. Record hard magnets: Glauber dynamics are key [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47: 5508

[6]Sato O, Tao J, Zhang Y Z. Control of magnetic properties through external stimuli[J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46: 2152

[7] Tanaka D, Nakagawa K, Higuchi M, Horike S, Kubota Y, Kobayashi TC, Takata M, Kitagawa S. Kinetic gate-opening process in a flexible porous coordination polymer[J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47: 3914

[8] Zhang J P, Chen X M. Exceptional framework flexibility and sorption behavior of a multifunctional porous cuprous triazolate framework [J]. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130: 6010

[9] Cheng X N, Zhang W X, Lin Y Y, Zheng Y Z, Chen X M. A dynamic porous magnet exhibiting reversible guest-induced magnetic behavior modulation[J]. Adv. Mater., 2007, 19: 1494

[10] Pan L, Olson D H, Ciemnolonski L R, Heddy R, Li J. Separation of hydrocarbons with a microporous metal-organic framework[J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45: 616

撰稿人：童明良

中山大学化学与化学工程学院，tongml@mail.sysu.edu.cn

过渡金属促进的硼-氢键活化

Transition Metal-Promoted B—H Bond Activation

近几十年来，硼化学已形成包括有机硼烷、金属硼烷、碳硼烷、主族元素杂硼烷及金属衍生物等在内的为数众多的研究领域，并展现出许多很有希望的应用前景，如溶剂萃取、催化反应、肿瘤的硼中子俘获治疗、非线性光学材料、液晶、离子选择性电极、作为非水溶剂、阳离子的相转移和高能电池的电解质。此外，由主客体化学、拓扑结构理论、多面体骨架电子对等理论的提出也推动了硼化学的发展，从而进一步拓宽了结构化学的研究范围。合成化学的研究是化学科学和相关学科持续发展的基础，也一直是硼烷化学研究中最活跃的领域。在21世纪，传统的合成化学面临着巨大的挑战，环境和资源科学、材料科学和生命科学的发展对合成化学的发展提出了新的更高的要求，由于现行的有机合成方法极少能够达到“理想”的境地，要想达到“绿色合成”的目标，化学家们需要从理念、原理、方法诸方面进行变革与创新，探索新的物质转化途径，实现环境友好、高效、高选择性的合成化学新反应、新方法，从而有可能控制合成具有某些特定功能的硼烷试剂和含硼簇合物，以投入应用，造福人类。

有机物官能团的合成与反应构成了经典的有机合成化学，也是当今化学工业的基础。通过官能团的转化达到目标物的合成是目前合成化学中的常见思路。有关硼化合物的合成化学中最重要的研究领域之一是非活性硼-氢键的活化，也就是将主要来自于硼氢化合物和硼烷簇合物等的硼-氢键转化成其他活性官能团。然而断裂典型的硼-氢键所需的能量（bond dissociation energy，BDE）很高，与碳-氢键相当。而且由于硼原子和氢原子的电负性相近，使硼-氢键呈现相对稳定而且极性很小的基本结构特征。在没有其他官能团活化或者外界条件诱导的情况下，硼-氢键很难在温和条件下发生化学转化，所以在这方面遇到的第一个问题就是其反应活性很低。然而，我们对硼-氢键的直接转化的例子并不陌生，例如硼烷燃烧可放出大量的热，人们普遍认为液态的五硼烷（B_5H_9）和固态的十硼烷（$B_{10}H_{14}$）以及有机硼衍生物等可能是理想的高能火箭燃料。此外硼氢化反应是重要的有机合成反应之一，炔烃的硼氢化-氧化反应可以制备醇；炔烃的硼氢化-氧化可以制备醛和酮，利用硼-氢键的转化就是其最重要的化学过程之一。

近年来金属有机化学的迅速发展及其在合成化学中的普遍应用表明，金属促进（或催化）的反应将为实现环境友好的高效、高选择性的合成化学提供更多的

机会。金属有机化合物的反应具有选择性高、反应条件温和及经济性等优点，其巨大的应用价值之一正是它们可以促进或催化有机物的化学反应而形成相应的硼-金属键、氢-金属键以及其他元素-金属键从而可进一步转化成其他目标化合物。因此，在实现化学键的选择性切断及不活泼化学键的活化方面，金属有机化合物具有不可比拟的优势。目前国际上在硼-氢键的活化方面已有一些报道，但多是特殊的反应体系或特殊催化体系，尚处于探索阶段，无规律可循。因此发现高效、方便的活化或切断非活性化学键的新方法，认识非活性的硼-氢键的切断规律，研究更具普遍性的催化体系和反应体系，在此基础上发展新的高效、高选择性的有机合成新反应，必将对合成化学的创新和持续发展产生重大的影响。

硼烷化合物是有机合成中一类重要的中间体，可以经过一步反应顺利转变成相应的胺、醇、烯烃以及其他功能化的分子。金属诱导的硼氢化反应可以实现从简单的硼氢化合物合成目标硼烷化合物，并且相对于无金属的条件这类反应有位向、立体以及化学选择性。[1]例如烯烃的硼氢化反应自20世纪50年代发现至今，已成为最常用的合成反应之一。硼氢化反应所用的硼氢试剂最简单的是硼烷（B_2H_6），在此基础上，各种性能优异的硼氢试剂不断出现。如与硼烷相比具有更高位置选择性的邻苯二酚硼烷（以下简称CB），本身的性质较稳定而且便于计量[2]。又如C_2手性硼试剂（2*S*，5*S*)-2，5-二甲基环戊硼烷[3]，对某些类型的前手性烯烃可以得到100%光学纯度的硼氢化产物，但它们也存在着一些不足之处，CB与烯烃的反应需较高的温度和较长的反应时间［式（1)］，不对称硼氢化反应所用的手性硼试剂必须是化学计量的。1985年，Nöth等根据烯烃的催化氢化和氢硅化特点[4]，把过渡金属配合物引入硼氢化反应中，实验发现加入催化量的Wilkinson试剂[$Rh(PPh_3)_3Cl$]，CB与1-辛烯的反应在室温下就能顺利完成［式（2)］，而且一些反应具有不同的选择性[5]。Nöth的工作，开辟了催化硼氢化反应的新领域。此后，不断有这方面的文章报道，研究发现催化的硼氢化反应与没有催化的相比，不仅能降低反应条件，而且还促进或改变了一些硼氢化反应的化学、位置和立体选择性，大大拓宽了原来硼氢化反应的范围。

$$\underset{1}{CH_2{=}CH(CH_2)_7Me} \xrightarrow[68℃,\ 8h]{CB} (RO)_2B\text{—}CH_2CH_2(CH_2)_7Me \tag{1}$$

$$\underset{2}{CH_2{=}CH(CH_2)_5Me} \xrightarrow[20℃,\ 25min]{CB,\ Rh(PPh_3)_3Cl} (RO)_2B\text{—}CH_2CH_2(CH_2)_5Me \tag{2}$$

著名的Miyaura-Suzuki反应就以芳硼酸为底物通过金属钯催化的碳-碳偶联反应实现了将芳基引入到目标分子中。除了通过传统的格氏试剂中间体可以制备芳硼酸外，Hartwig等[6]研究小组先后报道了在过渡金属作用下硼氢化合物中的B—H键和芳香烃中C—H键直接发生去氢偶联的反应从而生成目标化合物［式（3)］。

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{—H} + \text{H—B(OR)}_2 \xrightarrow[-\text{H}_2]{\text{Catalyst}} \text{C}_6\text{H}_5\text{—B(OR)}_2 \quad (3)$$

金属诱导的B—H键活化底物大多是三配位的硼烷。相比之下，有关的四配位（sp^3型）的硼烷报道较少[7]。而由于$BH_3 \cdot PR_3$中B—H键活化可以作为研究烷烃中C—H键活化的雏形，因此近来成为当前研究的热点之一。[8] Shimoi及其合作者对该工作了做了详细的报道［式（4）］，主要是利用过渡金属的甲基化合物和三甲基磷硼烷发生光致反应从而生成含膦-硼烷基的配合物[9]。

$$L_nM\text{—Me} + BH_3 \cdot PMe_3 \xrightarrow[-CH_4]{h\nu} L_nM\text{—}BH_2(PMe_3) \quad (4)$$

$L_nM = Cp^*Mo(CO)_3, Cp^*W(CO)_3, Cp^*W(CO)_3, Cp^*Fe(CO)_2, Cp^*Ru(CO)_2, Mn(CO)_3(PR_3)$

除硼烷、烷基硼外，有机硼化物还有硼氢阴离子化合物和碳硼烷（亦称卡硼烷）等。碳硼烷于20世纪60年代发现后，其分子中C—H键功能化在发现早期即实现，其B—H键由于酸性低难以官能化。B—H位点被甲基全取代于1995年由Hawthorne（UCLA）小组通过Friedel-Crafts反应实现，但通过化学方法的定位取代仍是合成的挑战[10]。不饱和的含双齿硫族碳硼烷配体的过渡金属化合物{$Cp^*M[E_2C_2(B_{10}H_{10})]$}（M = Co，Rh，Ir；E = S，Se）以及{(p-cymene)M$[S_2C_2(B_{10}H_{10})]$}（M = Ru，Os）具有缺电子的金属活性中心，反应性的M—E键和可潜在活化的B—H键，因此具有完成一系列化学转化的可能。通过该类16电子金属化合物实现了碳硼烷定位取代，包括B(3,6)单、双取代[11]。图1为一个分步定位取代的代表性反应，其中B—H键功能化基团中所有双键的顺反异构体类型均被分离并结构表征。

关键中间体的分离及结构表征导致了机理的诠释（图2）。过程始于炔烃插入一个M—E键形成含M→E配位键的化合物，M→E键的强弱取决于炔烃的性质。如果M→E键较弱则存在18电子及16电子物种的平衡，16电子结构的柔性使得金属原子可到达碳硼烷的B(3,6)位点，从而活化B—H键形成M-H-B，进而形成M—B键。M—B键断裂形成单取代的16电子化合物。重复上面的步骤则形成B(3,6)二取代16电子产物。该过程提供了直接的途径实现了碳硼烷定位B—H键功能化，攻克了存在几十年的难题。

与C—H键活化类似B—H键的活化是形成新化学键的重要途径，过渡金属催化的B—H键活化是当前研究的热点与难点课题之一。寻求有效、方便易得的金属试剂可以使难以进行的B—H键活化反应在相对温和的条件下进行。相关研究不仅可以解决硼化学中难以解决的B—H键的活化问题，同时丰富了新材料的

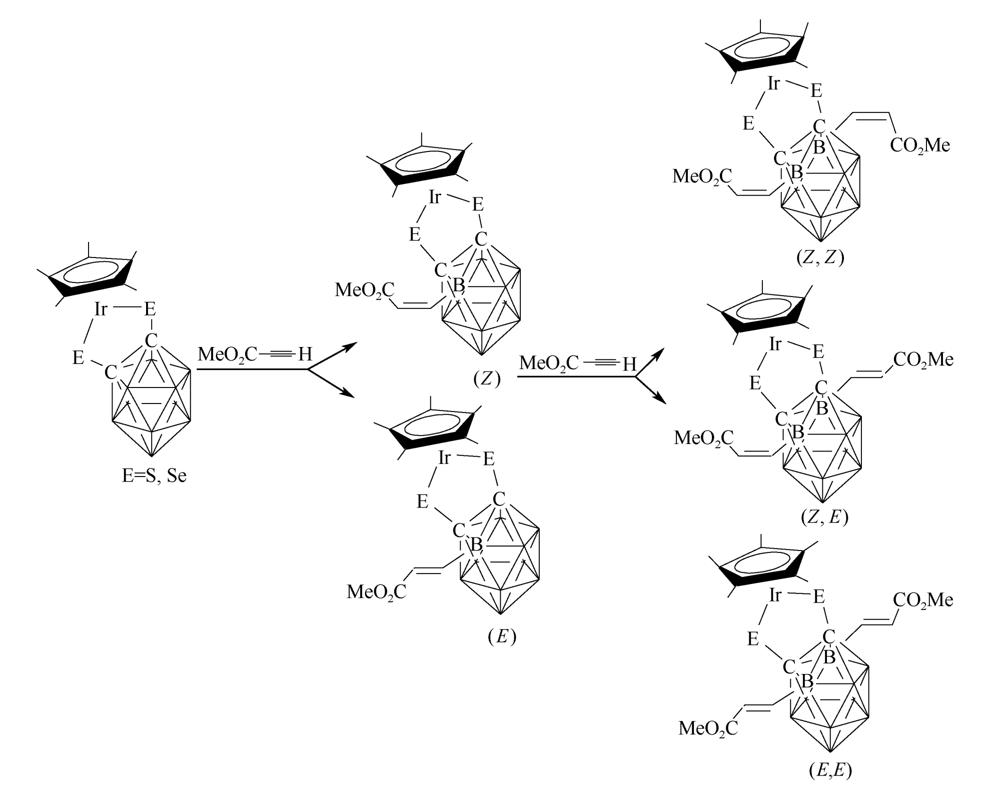


图 1　碳硼烷分步定位取代

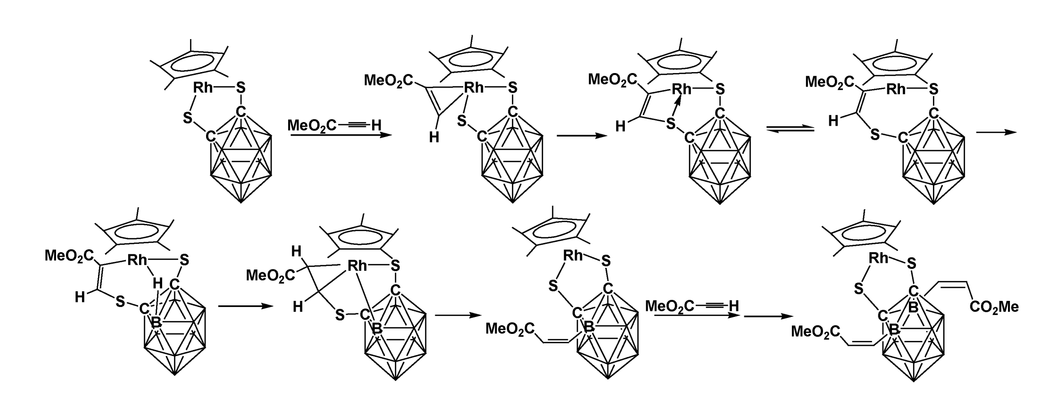


图 2　过渡金属诱导的 B—H 键活化、碳硼烷定位双取代机理

合成途径，更为重要的是它对 C(sp^3)—H 键活化从而实现烷烃的直接官能化具有很大的参考价值。

参 考 文 献

[1] Burgess K，Ohlmeyer M J. Transition-metal-promoted hydroborations of alkenes，emerging methodology for organic transformations. Chem. Rev.，1991，91：1179

[2] Brown H C，Gupta S K. 1，3，2-Benzodioxaborole，a convenient monofunctional hydroborating agent. J. Am. Chem. Soc. 1971，93：1816

[3] Masamune S，Kim B M，Petersen J S，Sato T，Veenstra S J，Imai T. Organoboron compounds in organic synthesis. 1. Asymmetric hydroboration. J. Am. Chem. Soc. 1985，107：4549

[4] (a) Young J F，Osborn J A，Jardine F H，Wilkinson，G. Hydride intermediates in homogeneous hydrogenation reactions of olefins and acetylenes using rhodium catalysts. J. Chem. Soc. Chem. Commun.，1965，131；(b) Haszeldine R N，Parish R V，Parry D J. Rhodium-silicon complexes. J. Organomet. Chem.，1967，9：13

[5] Männig D，Nöth H. Catalytic hydroboration with rhodium complexes. Angew. Chem. Int. Ed.，1985，24：878

[6] (a) Chen H，Schlecht S，Semple T C，Hartwig J F. Thermal，catalytic，regiospecific functionalization of alkanes. Science，2000，287：1995；(b) Mkhalid I A I，Coventry D N，Albesa-Jove D，Batsanov A S，Howard J A K，Perutz R N，Marder T B. Ir-catalyzed borylation of C—H bonds in N-containing heterocycles：Regioselectivity in the synthesis of heteroaryl boronate esters. Angew. Chem. Int. Ed.，2006，45：489；(c) Cho J Y，Tse M K，Holmes D，Maleczka R E，Smith M R. Remarkably selective iridium catalysts for the elaboration of aromatic C—H bonds. Science，2002，295：305

[7] Nakazawa H，Itazaki M，Ohba M. Molybdenum complexes bearing a diaminosubstituted-phosphiteboryl ligand：Syntheses，structures，and reactivity involving the Mo—B，B—P，and B—H activation. J. Organomet. Chem. 2007，692：201

[8] (a) Basil J D，Aradi A A，Bhattacharyya N K，Rath N P，Eigenbrot C，Fehlner T P. Synthesis and reactivity of the metal-substituted borane $(CO)_4CoBH_2$. cntdot. THF. Preparation of the ambiphilic clusters $(CO)_9Co_3C(CH_2)_nOH$ (n=4,5). Inorg. Chem.，1990，29：1260；(b) Elliot D J，Levy C J，Puddephatt R J，Holah D J，Hughes A N，Magnuson V R，Moser I M. A bridged cobaltaborane complex：The first structural characterization of a transition metal-BH_2 bond. Inorg. Chem.，1990，29：5014

[9] (a) Kawano Y，Yasue T，Shimoi M. BH bond activation of trimethylphosphineborane by transition metal complexes：Synthesis of metal complexes bearing nonsubstituted boryl-Trimethylphosphine，$Cp^*M(CO)_3(BH_2 \cdot PMe_3)$ (M = Mo，W). J. Am. Chem. Soc.，1999，121：11744； (b) Yasue T，Kawano Y，Shimoi M. Syntheses and structures of trimethylphosphine-complexed primary boryl complexes of group 8 metals，$Cp^*M(CO)_2(BH_2 \cdot PMe_3)$ (M = Fe，Ru). Chem. Lett.，2000，58； (c) Yasue T，Kawano Y，Shimoi M. Proton-induced change of the coordination mode of a boron group：Boryl complexes

[$Mn(CO)_4(PR_3)(BH_2 \cdot PMe_3)$] and cationic borane sigma complexes [$Mn(CO)_4(PR_3)(etal\text{-}BH_3 \cdot PMe_3)$]$^+$. Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42: 1727

[10] Jiang W, Knobler C B, Mortimer M D, Hawthorne M F. A camouflaged icosahedral carborane: Dodecamethyl-1, 12-dicarba-closododecaborane (12) and related compounds. Angew. Chem. Int. Ed., 1995, 34: 1332

[11] (a) Herberhold M, Yan H, Milius W, Wrackmeyer B. Rhodium-induced selective B(3)/B(6)-disubstitution of *ortho*-carborane-1, 2-dithiolate. Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38: 3689; (b) Herberhold M, Yan H, Milius W, Wrackmeyer B. Selective stepwise carborane substitution in B(3,6) position in Cp* Ir half-sandwich complexes containing a chelating 1, 2-dicarba-*closo*-dodecaborane-1, 2-dichalcogenolato ligand. J. Chem. Soc., Dalton. Trans. 2001, 1782

撰稿人：燕　红

南京大学化学化工学院，hyan1965@nju.edu.cn

金属药物的作用机理

Mechanisms of Metal-Based Drugs

人类很早就使用含金属（包括类金属砷）化合物为药物来治疗疾病。至今在临床上广泛应用的金属药物主要有两类，一是在中医药和民族传统医药中大量应用的矿物药。在 2005 版的《中国药典》一部（中药）中，收录了包括朱砂、雄黄在内至少 24 种矿物。二是合成的金属化合物，例如顺铂药物（癌症）、磺胺嘧啶银（抗菌药）、碳酸锂（抑郁症）、柠檬酸铋（消化道溃疡）、酒石酸锑钾（寄生虫病）、硫代苯酸金钠（类风湿性关节炎）、碳酸镧（晚期肾衰竭的高血磷症）等。

金属配合物通常都具有良好的生物活性，这为金属化合物成为药物奠定了基础[1,2]。但是金属药物并没有像有机合成药物那样应用广泛。其原因主要在于不良的药物动力学性质和金属的毒性。虽然这些问题对于有机药物也同样存在，但是对于金属药物来说更为严重和棘手。

金属药物的最大难点是如何控制药物的毒性（toxicity）。在药物研发中，药物毒性始终是最受关注的问题。药物毒性来自于两个方面：一是药物引起的生物分子损伤；二是生物体对于药物分子的排除（clearance）能力。相比于有机分子较容易被代谢（分解或转化）和排出，生物体似乎缺乏高效率的排除金属离子的途径。金属离子的自然排出时间较有机药物长得多，半衰期可达几十天或数月之久。因此，金属在肾、肝、神经和骨组织中积累是金属药物的一大难题。在急性金属中毒的救治中，螯合疗法（向人体注射螯合剂，使血液中的金属离子形成稳定的配合物，通过肾脏排出）是非常有效的；但是对慢性金属积累，螯合疗法效果有限且副作用较大。目前人们对金属离子特别是配合物的细胞转运机制的认识还很有限，因而缺乏有效控制金属流入/流出的手段。

金属离子引起的损伤可分两类：一类是具有组织特异性的损伤，例如有机锡化合物作用于中枢神经并引起低血钾，铅、汞等化合物以神经系统为主要靶器官；另一类是金属引起的细胞氧化应激损伤，即金属离子诱导细胞的活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平上升，引起细胞和组织的氧化损伤。金属毒性普遍与氧化应激有关。但是目前对金属离子如何诱导 ROS 还没有一个满意的解释。由于线粒体是细胞内产生 ROS 的主要细胞部位。金属化合物对线粒体功能的影响可能是金属诱导氧化应激的关键因素，亟待人们深入的研究去阐明。

任何药物的活性和毒性都和其在生物体内的吸收、分布、代谢和排出（absorption，distribution，metabolism，excretion，ADME）等药物动力学性质相关。与有机分子相比，金属化合物的 ADME 具有鲜明的特点[3]。金属配合物的主要化学键是配位键，配位键具有较高的分子动力学性，即金属离子很容易进行配体分子的交换。金属配合物在生物体内容易发生解离。在热力学上，金属离子倾向于从小分子配合物解离而与生物大分子配体如蛋白质等结合。这带来以下问题：①如果配合物在肠道分解，药物将难以被吸收，并且可能具有严重的胃肠道毒性。如顺铂药物，无法口服而只能注射给药。②如果药物在血液中分解，则很难到达靶组织，而且可能进入骨等组织中积累。③如果配合物是惰性配合物，很难分解，小分子的配合物将会很快通过肾脏排出，来不及解离出药物活性的金属离子。例如吡咯酸铬是惰性配合物，口服吸收的药物基本上都是以原形化合物的形式通过尿液很快排出体外。由于三价铬才是葡萄糖耐量因子（GTF）的中心离子，吡咯酸铬并不能有效发挥降糖作用。如何设计配合物的结构，使其具有合适溶解性和稳定性等物理化学性质，从而在体内具有合理的转运和释放机制，这是无机药物化学家面临的一个重大难题。

解决上述问题必须重视金属药物的 ADME 性质研究。双乙基麦芽糖氧钒配合物（BEOV）是一种具有开发潜力的抗糖尿病钒化合物[4]。研究发现，BEOV 口服吸收后在血液中迅速解离。然后，氧钒离子和血清白蛋白或转铁蛋白结合，进而被细胞吸收。氧钒离子仅吸附于骨组织表面而不进入骨组织，长久在骨组织积累的可能性较小。不同结构和电荷的钒化合物具有多种不同吸收和转运途径，但分子机制和化学基础还有待于进一步阐明。这些结果可为设计新的钒化合物提供思路。

解决金属毒性的一个可行思路是利用金属难溶盐化合物。碳酸镧降低血磷水平的机制非常简单[5]：三价的 La^{3+} 和磷酸根反应形成磷酸镧沉淀，后者不能被吸收而从消化道排出。但在药物设计上，没有使用溶解度高但对消化道有刺激的 $LaCl_3$ 等盐类，而是选择了难溶性的碳酸镧；由于磷酸镧的溶解度远小于碳酸镧，碳酸镧很容易与磷酸根反应转化为磷酸镧。利用金属难溶盐其实是中医药应用有毒金属的一个经验，常用的朱砂、雄黄等都是难溶矿物。理论上，形成难溶性盐是有效控制金属离子释放从而控制有毒金属离子的溶液浓度的一个好方法。不过，朱砂的毒性目前还是一个十分争议的问题[6]。只有深入的研究阐明朱砂的体内溶出、吸收、转运、转化和毒性作用等的分子机制，才能使朱砂（以及其他中药矿物药）获得世界的认可。

目前，大部分的金属药物的药理活性机制远没有得到阐述。与有机分子药物相比，金属离子具有和多种生物分子结合的能力。药物作用的多靶性是金属药物的重要特点。这使金属药物药理活性机制远比有机药物复杂得多，同时也使金属

药物难以具备较高的特异性生物效应；这样金属药物通常药理活性和毒性并存，活性难以大优势地超越毒性。面对这种金属药物作用机理的复杂性，“鸡尾酒疗法”——复方或多结构中心配合物（如异核配合物和多功能/活性配体等）——可能是解决问题的策略。需要强调的是，这一策略的基础是整体阐明金属药物的药理活性及 ADMET 作用机理。采用如蛋白质组、基因组、代谢组和金属组学等复杂系统化学/生物研究方法可能是整体阐明金属药物作用机制的必要手段。

对于未来金属药物作用机制的研究，复方青黛片的作用机制[7]或许能带来一些启发。复方青黛片是有效治疗急性早幼粒性白血病的中药制剂，包括雄黄（As_4S_4）、青黛和丹参等。其中，雄黄缓慢转化、释放出亚砷酸根，后者通过白血病细胞膜上的水/甘油通道蛋白 9 进入细胞，然后诱导 PML-PARα 癌蛋白降解，促使癌细胞凋亡或分化。而青黛和丹参的主要活性成分是靛玉红Ⅰ和丹参酮ⅡA，可以促进水/甘油通道蛋白 9 的表达，增加癌细胞的砷摄取量。丹参酮ⅡA 促进细胞分化，靛玉红Ⅰ通过抑制细胞周期蛋白、阻滞细胞增殖，两者一左一右增强了砷促癌细胞分化的细胞信号转导。此外，青黛和丹参中含有大量的抗氧化成分，可以有效降低砷诱导的氧化应激，从而大幅度降低雄黄的毒副作用。

参考文献

[1] Hambley, T. W. Developing new metal-based therapeutics: challenges and opportunities. Dalton Trans, 2007, 4929～4937

[2] Thompson K H, Orvig C. Boon and bane of metal ions in medicine. Science, 2003, 300: 936～939

[3] 杨晓达，杨晓改. 无机物的 ADME/Tox 研究化学进展. 化学进展，2002，14：273～278

[4] Thompson K H, Orvig C. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. J. Inorg Biochem, 2006, 100: 1925～1935

[5] 杨晓改，杨晓达，王夔. 稀土药用研究的动向和问题. 化学进展，2006，19：201～204

[6] Liu J, Shi J Z, Yu L M, Goyer R A, Waalkes M P. Mercury in traditional medicines: is cinnabar toxicologically similar to common mercurials? Exp Biol Med (Maywood), 2008, 233: 810～817

[7] Wang L, Zhou G B, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia. PNAS 2008, 105: 4826～4831

撰稿人：杨晓达

北京大学医学部药学院，xyang@bjmu.edu.cn

金属酶模拟

Biomimetic Modeling of Metalloenzyme

生物体系中的酶约有三分之一是金属酶，它们是经过自然界长期进化获得的高特异性和高催化活性的生物系统之一，在各种重要的生化过程，如呼吸、光合、固氮、各种元素的新陈代谢、调控基因表达以及酶活性中起着至关重要的作用[1]。合成具有生物活性的金属配合物来模拟金属酶，有助于阐明酶在分子水平上的催化机理并获得高效的仿生催化剂[2]。金属酶模拟物的研究目的包括分析酶活性中心的结构、探索酶活性中心的结构与功能以及再现和扩展金属酶的功能。目前还有相当数量的重要金属酶的活性中心结构只能得到粗略的确定，为了进一步了解酶活性中心，需要合成一系列小分子模型物并将其与天然酶中存在的结构进行比较，借此来对酶活性中心进行探索。其次，虽然一部分酶的结构已经被精确测定，但是活性中心的部分功能尚未完全探明。因此，酶的定点突变技术和小分子模拟被用来研究活性中心不同部分的功能。最后，许多由金属酶催化的反应，如核酸酶催化 DNA/RNA 水解、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶清除活性氧、光合系统光解放氧、氢化酶催化放氢等非常地令人关注，其功能模拟极具挑战性。因此，为了再现这些酶的催化反应活性，用小分子模拟金属酶的活性中心结构，研究它们的结构特征、性质、底物（电子）转移及催化机制，由此得到的具有生物灵感（启发）的催化剂（bioinspired catalyst），将在工业催化剂、无机药物和生物试剂等领域有重要应用价值。

近年来，金属酶模拟研究取得了很大成绩。比如：自从 2004 年藻青菌光合系统Ⅱ Mn_4CaO_5 的结构获得之后[3]，化学工作者又合成了一系列具有氧化水功能的配合物模型，其中包括如 $Rb_8K_2[\{Ru_4O_4(OH)_2(H_2O)_4\}(\gamma\text{-}SiW_{10}O_{36})_2]\cdot 25H_2O$[4]，是一个纯无机但高效的水氧化催化剂，其每分子簇合物能催化 18 个水分子放氧。在铁-铁氢化酶的研究方面，一个具有 Fe_4S_4 结构的羰基配位的酶模型 $[Fe_4S_4(SCH_3)_3\{Fe_2(CH_3C(CH_2S)_3)(CO)_5\}]^{2-}$ 已经合成出来[5]，并研究了其氧化还原活性。另一种具有 μ-H 桥的铁-镍氢化酶的模型 $(Ni^{II}L)(H_2O)(\mu\text{-}H)Ru^{II}(\eta^6\text{-}C_6Me_6)(NO_3)$（L = N, N'-dimethyl-N, N'-bis(2-mercaptoethyl)-1,3-propanediamine）也被合成出来[6]，其中铁-镍结构与天然铁-镍氢化酶的活性中心非常相似。在超氧化物歧化酶的模拟研究方面，一系列大环多胺锰配合物作为 Mn-SOD 模型物具有高效低毒等特性[7]；而模拟 Cu，Zn-SOD 的环糊精超分子

模型体系也已合成并具有相当的活性[8]。在核酸酶的模拟研究方面，修饰有氨基酸侧链的钌配合物能在光作用下选择性地切割 DNA[9]。具有较高活性的小分子模拟物正逐渐展示在人们面前。

早期对大多数金属酶的模拟都只是对酶活性中心金属离子及其配位原子的简单模拟，金属离子常常处于一种能量最低状态，缺乏分子内/间的弱相互作用，导致模拟物的生物活性和选择性不高，主要原因是：

（1）构建金属酶模型的配体设计。配体是构建金属酶模拟物的首要问题，它决定了模拟物中金属离子的配位环境、构型和稳定性，直接影响底物与配合物的作用。对于具有医药应用价值的金属配合物，还必须考虑配合物的细胞毒性和药物靶向性等问题。

（2）金属酶活性中心的簇结构模拟。对部分金属酶而言，如核酸酶、氢化酶、光合系统Ⅱ等具有多核结构，甚至是金属簇结构，由于它们结构复杂，难可控合成，通常对它们的模拟采用自组装的方式进行制备，这就会导致得到的结构具有高的稳定性，因此它们的酶活性低，或不具有酶活性。

（3）对金属酶活性中心的多结构域模拟。在金属酶活性中心（图 1），最核心层，即第一层为金属离子催化中心，具有亚稳定构型；第二层为底物识别中心或通道，对底物能选择性识别和作用，对底物催化起协同作用。迄今为止，对一个金属酶活性中心还没有能够进行完整的模拟，这需要新的技术与方法。

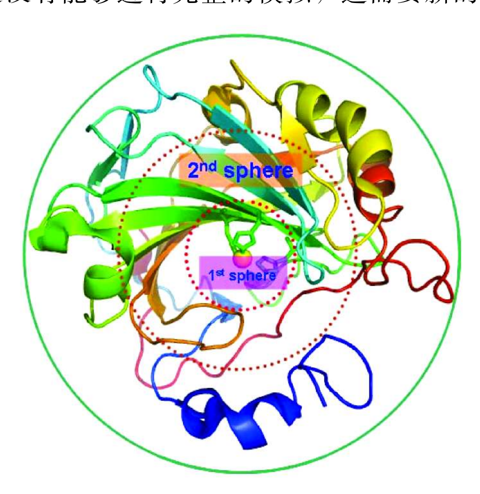


图 1　金属酶活性中心

第一层为金属催化中心，第二层为底物识别域

随着结构生物学和蛋白质工程的快速发展，金属酶模拟正面临新的发展机遇和挑战。这就要求我们从结构模拟向功能模拟转变，通过学科交叉，将合成化学、超分子化学、界面化学等与生物无机化学相结合，开拓金属酶模拟研究的发

展新方向，主要包括：①开展具有独特结构的生物灵感配合物设计。通过设计结构新颖、结构独特的配体，能够带给模拟物特别的化学性质，从而实现高的金属酶活性。② 设计杂化金属酶模拟物。在模拟金属酶催化活性中心的同时，也模拟金属离子及配位基团的次层亚稳定结构和底物识别中心，如具有疏水、静电、氢键等弱相互作用的氨基酸残基，从而提高模拟物的催化活性和选择性。③构建完整的多金属酶仿生催化系统。在生物体中，一个底物完全催化常常需要多个金属酶的共同完成。通过超分子和生物技术，将多个相关金属酶模拟物组合到一起，从而实现对底物的完全催化。

参 考 文 献

[1] Bertini I, Gray H B, Stiefel E I, Valentine J S. Biological inoragnic chemistry: Structure and reactivity. Sausalito: University Science Books, 2007

[2] Parkin G. Synthetic analogues relevant to the structure and function of zinc enzymes. Chem. Rev., 2004, 104: 699

[3] Ferreira K N, Iverson T M, Maghlaoui K, Barber J, Iwata S. Architecture of the photosynthetic oxygen-evolving center. Science, 2004, 303: 1831

[4] Geletii Y V, Botar B, Kögerler P, Hillesheim D A, Musaev D G, Hill C L. An all-inorganic, stable, and highly active tetraruthenium homogeneous catalyst for water oxidation. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47: 3896

[5] Tard C, Liu X M, Ibrahim S K, Bruschi M, Gioia L D, Davies S C, Yang X, Wang L S, Sawers G, Pickett C J. Synthesis of the H-cluster framework of iron-only hydrogenase. Nature, 2005, 433: 610

[6] Ogo S, Kabe R, Uehara K, Kure B, Nishimura T, Menon S C, Harada R, Fukuzumi S, Higuchi Y, Ohhara T, Tamada T, Kuroki R. A dinuclear Ni (mu-H) Ru complex derived from H-2. Science, 2007, 316: 585

[7] Salvemini D, Wang Z Q, Zweier J L, Samouilov A, Macarthur H, Misko T P, Currie M G, Cuzzocrea S, Sikorski J A, Riley D P. A nonpeptidyl mimic of superoxide dismutase with therapeutic activity in rats. Science, 1999, 286: 304

[8] Fu H, Zhou Y H, Chen W L, Deqing Z G, Tong M L, Ji L N, Mao Z W. Complexation, structure, and superoxide dismutase activity of the imidazolate-bridged dinuclear copper moiety with beta-cyclodextrin and its guanidinium-containing derivative. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128: 4924

[9] Brunner J, Barton J K. Site-specific DNA photocleavage by rhodium intercalators analyzed by MALDI-TOF mass spectrometry. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128: 6772

撰稿人：毛宗万

中山大学化学与化学工程学院，cesmzw@mail.sysu.edu.cn

硒蛋白的结构、功能与化学模拟

Structure, Function and Chemical Mimics of Selenoproteins

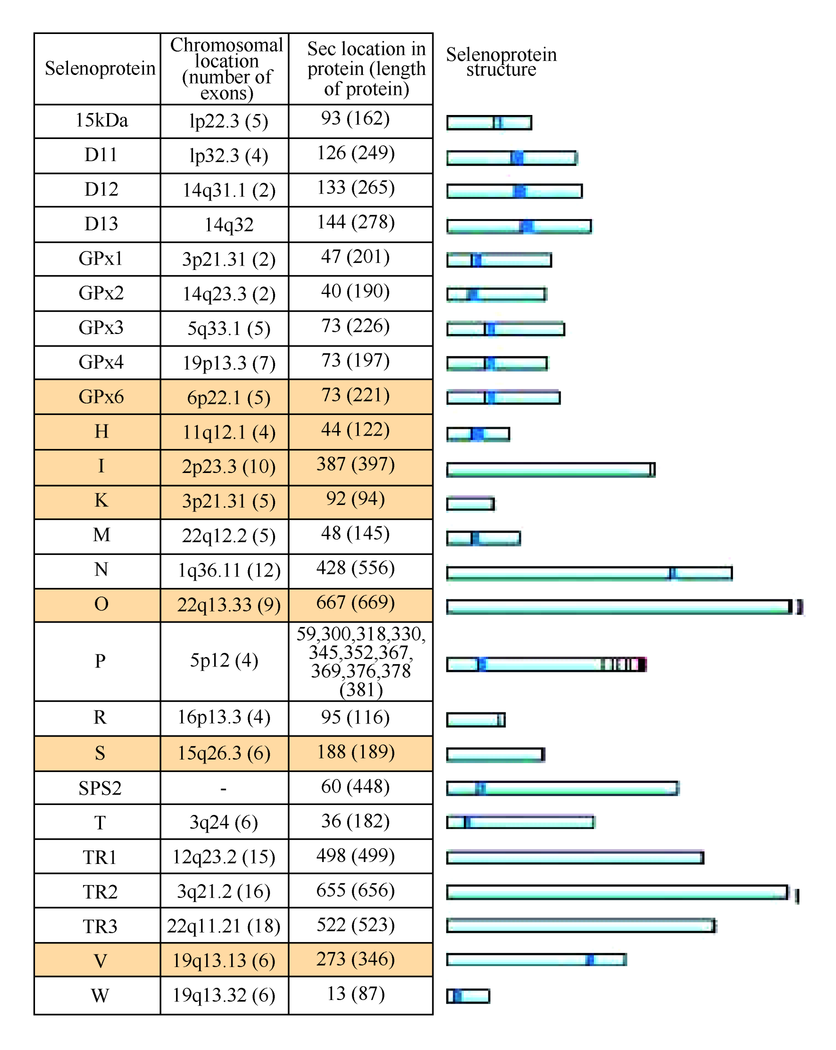
硒是瑞典的化学家 J. G. Berzelius 和 J. G. Gahn 于 1817 年在以法伦镇（Fahjum，斯德哥尔摩西北约 160 km）的黄铜矿为原料用铅室法制取硫酸时发现的。它的性质介于硫和碲之间，在化学上与碲相似，由于碲的英文名称为 tellurium，含义是地球，遂定名这个新发现的元素为硒（selenium），其希腊文 selene 的原意是“月亮”。

长期以来人们只是关注它的毒性，直到 1950 年 K. Schwarz 在研究肝坏死病因时发现，除了含硫氨基酸（因素 1）和维生素 E（因素 2）有保护肝脏的效果外，还有一种未被人们认识的“因素 3”也对肝脏有保护作用，而且其保护效果比因素 1 和因素 2 更显著。1951 年，Schwarz 开始提纯“因素 3”，并终于在 1957 年发现“因素 3”是一种与硒有关的物质。从而发现了硒是防止营养性肝坏死的一种保护因子，进一步的研究确定硒是一个人体必需的微量元素[1]。同年 Mills 和 Randall 首次从哺乳动物体内发现了谷胱甘肽过氧化物酶（GPx），然而，直到 1973 年 Rotruck 在其导师 Hökstra 的指导下才证明 GPx 是一个硒酶[2]。进一步，Flohe 等[3]鉴别 GPx 的活性中心是硒代半胱氨酸，Epp 等[4]详细研究了牛细胞 GPx 的晶体结构，从而开创了硒的生物化学的新纪元。

20 世纪 30 年代，在中国黑龙江省克山县，发现了一种奇怪的疾病，发病者起初咳嗽、胸闷、呼吸困难、食欲不振，继而出现全身水肿、急性肺水肿或心源性休克等表现。由于在克山县发现，所以把此病命名为克山病。直到 60 年代，中国克山病防治组进行了大量的研究考察，发现病区的水土和粮食中硒的含量明显偏低，病区人群的血硒和发硒水平亦明显偏低。通过对病人补硒，流行于缺硒地区的克山病得以控制。大量的研究进一步揭示这个人体必需的微量元素与人体健康具有十分密切的关系，硒摄入的缺乏有可能导致如癌症、心血管疾病、炎症、糖尿病、男性不育等许多疾病的发生，尤其是当存在某种有害人体健康的因子时，发生某种疾病的可能性大大增加[5]。

硒作为人体所必需的一种微量元素，主要以硒代半胱氨酸的形式存在于蛋白质之中，硒的主要生物功能是通过硒蛋白实现的。目前，通过同位素标记和生物信息学的方法已从人类基因组中发现了 25 种硒蛋白[6]。

在这些硒蛋白中，生物学功能已被确定的只有 13 种，包括 5 种谷胱甘肽过



Selenoprotein	Chromosomal location (number of exons)	Sec location in protein (length of protein)	Selenoprotein structure
15kDa	lp22.3 (5)	93 (162)	
D11	lp32.3 (4)	126 (249)	
D12	14q31.1 (2)	133 (265)	
D13	14q32	144 (278)	
GPx1	3p21.31 (2)	47 (201)	
GPx2	14q23.3 (2)	40 (190)	
GPx3	5q33.1 (5)	73 (226)	
GPx4	19p13.3 (7)	73 (197)	
GPx6	6p22.1 (5)	73 (221)	
H	11q12.1 (4)	44 (122)	
I	2p23.3 (10)	387 (397)	
K	3p21.31 (5)	92 (94)	
M	22q12.2 (5)	48 (145)	
N	1q36.11 (12)	428 (556)	
O	22q13.33 (9)	667 (669)	
P	5p12 (4)	59,300,318,330, 345,352,367, 369,376,378 (381)	
R	16p13.3 (4)	95 (116)	
S	15q26.3 (6)	188 (189)	
SPS2	-	60 (448)	
T	3q24 (6)	36 (182)	
TR1	12q23.2 (15)	498 (499)	
TR2	3q21.2 (16)	655 (656)	
TR3	22q11.21 (18)	522 (523)	
V	19q13.13 (6)	273 (346)	
W	19q13.32 (6)	13 (87)	

图 1　哺乳动物中的硒蛋白[6]

氧化物酶、3 种脱碘酶、3 种硫氧还蛋白还原酶、硒代磷酸合成酶、硒蛋白 P 等，而其他硒蛋白如 SelH、SelI、SelK、SelM、SelN、SelO、SelR、SelS、SelT、SelV、SelW、15kDa 的生物学功能仍未确定或未完全确定。由于硒与人体健康具有十分密切的关系，因此，新的硒蛋白的发现和生物学功能的确定已成为金属蛋白研究领域的重要内容。而进行该方面的研究，对于揭示硒这个必需微量元素在生物体内的作用，预防与硒缺乏相关疾病具有十分重要的意义。

至今，研究表明这些有生物活性的硒蛋白（酶）都是以硒代半胱氨酸作为其活性中心。由于硒代半胱氨酸上的硒氢基（—SeH）较之半胱氨酸上的巯基

(—SH)具有更强的（还原）反应性，从而使得硒蛋白具有更好的抗氧化或与抗氧化相关的生物学功能。不过从已知生物功能的硒蛋白研究中可知，硒蛋白除了抗氧化作用外，还参与了激素的代谢、蛋白质的合成、硒的运输等。然而，硒在人体内发挥如此多的生理作用仅用已知生物学功能的硒蛋白是难以解释的，因此，这些未知功能的硒蛋白在生物体内应有其特定的结构和生物学作用，但是进行这方面的研究，存在一定的难度：首先，部分硒蛋白的生物学作用不是独立进行的，是与其他蛋白质共同发挥作用；其次，有的硒蛋白可能是在某一生理过程的某一个环节起作用；第三，有些硒蛋白在生物体内含量低也限制了对它们的研究等。

由于硒蛋白（酶）与人体健康有十分密切的关系，对它们的模拟也引起了生物无机化学家、药学化学家的很大兴趣。自从发现 GPx 是一个硒酶以来，对硒蛋白的化学模拟进行了大量的研究，包括小分子、生物大分子的模拟[7]，其中以 Ebselen 为代表的 GPx 的模拟取得了较为满意的结果。徐辉碧在开展硒化合物对活性氧自由基的清除及其作用机理方面进行了较系统的研究，用实验证实了硒化合物是通过硒中心自由基清除脂质过氧自由基的机理，并总结出相关规律，这些工作为理解硒的抗氧化作用提供了重要依据。倪嘉缵等在国内较早开展了有关 GPx 抗体酶和脱碘酶模拟物催化抗体方面的研究，取得了有意义的结果[8]；刘俊秋等[9]也在该领域进行了系列研究。但是由于硒蛋白都是以硒代半胱氨酸作为其活性中心而又发挥不同的生物学功能，显然与其高级结构有密切的联系，因此要对不同硒蛋白进行功能模拟，必须对其活性部位进行结构模拟。而这也是硒蛋白化学模拟的难点所在。

参 考 文 献

[1] Schwarz K, Foltz C M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration [J]. J Am Chem Soc, 1957, 79: 3292～3293

[2] Rotruck J T, Pope A L, Ganther H E, Swanson A B, Hafeman D G, Hoekstra W G. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidases [J]. Science, 1973, 179: 588～590

[3] Flohe L, Gunzler W A, Schock H H. Glutathione peroxidase: a selenium enzyme [J]. FEBS Lett, 1973, 32: 132～134

[4] Epp O, Ladenstein R, Wendel A. The refined structure of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 0.2nm resolution [J]. Eur J Biochem, 1983, 133: 51～69

[5] 徐辉碧，黄开勋. 硒的化学、生物化学及其在生命科学中的应用 [M]. 武汉：华中理工大学出版社，1994

[6] Kryukov G V, Castellano S, Novoselov S V, Lobanov A V, Zehtab O, Guigo R, Gladyshev V N. Characterization of mammalian seleno proteomes [J]. Science, 2003, 300:

1439～1443

[7] 黄开勋，刘琼，徐辉碧. 硒蛋白研究进展：从抗氧化性到第21个氨基酸 [J]. 无机化学学报，2008，24

[8] Lian G, Ding L, Chen M, Liu Z, Zhao D, Ni J. Preparation and properties of a selenium-containing catalytic antibody as type I deiodinase mimic [J]. J Biol Chem, 2001, 276: 28037～28041

[9] Liu J Q, Luo G M, Ren X J, Mu Y, Bai Y, Shen J C. A bis-cyclodextrin diselenide with glutathione peroxidase-like activity [J]. Biochimica et Biophysica Acta-Protein Structure and Molecular Enzymology, 2000, 1481 (2): 222～228

撰稿人：黄开勋

华中科技大学化学与化工学院，hxxzrf@mail.hust.edu.cn

重元素的相对论效应

Relativistic Effects of Heavy Elements

相对论和量子力学是现代物理学的两大基础。量子力学对促进化学的发展是有目共睹的，而重元素化学的相对论效应的实用性直到 20 世纪 80 年代才得到较为全面的认识。相对论效应不但对多数固体尤其是那些含有重元素材料的物性有较大的影响，而且还会导致一些现象无法用其他理论来解释[1~9]。

所谓的相对论效应并不是一个可观测的物理量，而是指有限光速与无限光速之间的所有差别。1926 年，Schrödinger 在假设光速无限大的近似前提下提出了奠定（非相对论）量子力学基础的 Schrödinger 波函数方程。1928 年，Dirac 提出了描述单电子运动的相对论方程——Dirac 方程，是以有限光速（3×10^5 km/s）为前提提出的，是现代相对论理论计算的基础。Schrödinger 方程其实是 Dirac方程在光速无限大时的近似，所以 Dirac 方程才代表了我们的真实世界（有限光速），而 Schrödinger 方程则代表了一个理想的世界（无限光速）。相对论效应体现的就是这两个方程之间，因而也是两个世界之间的差别[2]。对重金属元素有明显影响的因素包括直接相对论效应、间接相对论效应和自旋-轨道分裂[2~8]。直接相对论效应包括电子自旋磁矩与轨道磁矩的耦合作用（即自旋-轨道耦合作用），电子在原子核附近高速运动而引起的 s 和 p 轨道在空间上的收缩和能量上的降低，以及价层 s 和 p 轨道的收缩。但价层 s 和 p 轨道的收缩不是由这些轨道与内层轨道正交而引起的。实际上，正交性引起轨道膨胀而不是收缩，其本质原因是价层 s 和 p 轨道在原子核附近有个尾巴，即 s 和 p 价电子会穿透到原子核附近。另一方面，收缩的内层轨道对原子核构成更好的屏蔽，从而导致外层的 d 和 f 轨道在空间上延展和能量上升高，此即所谓间接相对论效应。自旋-轨道分裂与直接相对论效应一样主要与核的内层轨道有关。按照相对论处理方法，无论是角量子数 l 还是自旋量子数 s 都不是严格意义上的“好量子数”，而它们的矢量和总角动量 $j(j=l+s)$则依然是“好量子数”。因此，对于一个 p 电子，$l=1$，则可能的 j 值为 1/2 和 3/2，记为 $p_{1/2}$ 和 $p_{3/2}$。而这两个 j 值之间的能量分裂就是相对论效应，它可以将重元素的价电子能量提高几个电子伏特[2]。对于拥有相同角量子数 l 的轨道，轨道的自旋-轨道分裂会随着电子层的主量子数 n 的增加而降低，即内层电子层的自旋-轨道分裂远强于外层电子层；而对于拥有相同主量子数的轨道，轨道的自旋-轨道分裂会随角量子数 l 的增加而降低。对于拥有相同角量子数 l 的轨道，以上提到的三个相对论效应大约在同一个数量级上，而且与原子序数（Z）的平方成正比[2~4]。因此，对于 Z 值比较大的重元素，这三个相对论效应

的影响会非常明显；而对于超重元素（$Z>103$），相对论效应则更大，以至于超重元素的电子结构、价态、化学性质等可能完全不同于同族的其他元素[1～3,7～9]。

相对论效应不只是局限于理论计算范畴，它还会导致一些“看得见，听得着”的物理化学现象，而且在日常生活及工业技术上扮演不可或缺的角色。典型的例子如金的颜色、汞的液态和铂的基态电子结构等都必须通过相对论量子计算才能得到合理解释。金之所以显示特有的金黄颜色是因为其 5d 轨道电子到费米能级的跃迁，从而能吸收蓝、紫光而反射红、黄光。如果没有相对论效应，金的颜色会变成银白色[2]。另外，如法拉第效应（当一束线偏振光穿过一磁场时，透射光变成椭圆偏振且其主轴与原偏振方向成一定的夹角，这种现象称为法拉第效应，这个夹角称为法拉第旋转角，图 1），是由电子在磁场中的相对论运动而导致的。在固体物理中，重要的相对论效应还有磁晶各向异向能、角动量磁矩、克尔效应、自旋霍尔效应及 X 射线吸收、荧光和光电发射等实验中的线偏振和圆偏振磁光双向色性。克尔效应指的是被磁体表面反射的光的偏振方向的旋转。法拉第和克尔效应都是由于磁性材料对左旋和右旋的圆偏振光吸收率不同而引起的。自旋霍尔效应则不然。这一效应是指即使没有外加磁场，由于相对论自旋-轨道耦合效应，自旋向上的载流子受杂质散射后会往一边偏移而自旋向下的载流子会往另一边偏移从而形成自旋流的现象[5]。

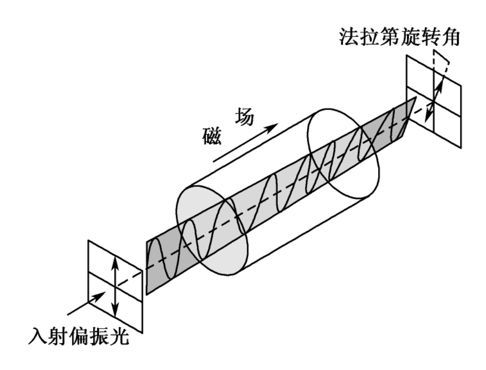


图 1　法拉第效应示意图

重元素相对论效应的理论计算研究已经进行半个多世纪，但到目前为止该领域还存在很多的难点[2～9]。对于大部分 Z 值不是很大的重元素，现在的理论计算方法已经能够通过精细计算确定其原子性质，包括电子排布、轨道能量、电离电势、自由电荷分布以及原子/离子半径等，从而可以确定元素周期排布。通过与非相对论计算得到的结果对照可以确定二者（考虑相对论效应和不考虑相对论效应）之间的差异，从而能够揭示一些重要的相对论效应，解释很多以前不能解释的现象。但对于多个原子组成的分子体系特别是由多个重元素原子组成的分子，现有的理论计算方法因为多核或多电子体系里的高密度的低激发态和多种多样的

化学键类型而很难求解从而很难得到可靠的数据。现在能够用于多核分子体系相对论理论计算的方法也很有限，很多只能用于计算小分子或者轻原子体系，而对于含重原子的复杂分子体系比较可行的方法很少。Z值大于103甚至更高的超重元素的半衰期很短，稳定存在时间只有几秒甚至更短，而且一般原子序数越大的元素稳定存在时间越短。因此，研究这些元素的物理及化学性质所需的实验条件非常苛刻甚至难以实现，而且成本极高。于是，通过相对论理论计算的方法去确定这些重元素原子的结构并研究它们的一些性质成为一个不可替代而且有效的途径。但因为超重元素原子的结构复杂性，反常的周期性规律适用的相对论理论计算方法也要将很多动态相关因素、核极化以及库仑效应等诸多因素考虑进去，才能够准确确定超重元素的原子结构及一些与相对论相关的性质。概言之，无论是对于含重元素的复杂分子还是超重元素原子，发展有效的适用于复杂体系的计算方法成为相对论效应研究的核心和难题。

正是因为复杂的电子结构才使重元素体系具有不可替代的光、电、磁、催化等性质。毫不夸张地说，重元素是新功能材料和新能源的宝库。可以预计，随着理论与计算方法、并行化技术和网格计算技术的发展，重元素的相对论效应的更进一步揭示将指日可待，这一效应在化学、材料科学以致生命科学等领域中将发挥越来越重要的作用。

参 考 文 献

[1] Pitzer K S. Relativistic effects on chemical properties. Acc. Chem. Res., 1979, 12: 271～276
[2] Pyykkö P. Relativity and the periodic system of elements. Acc. Chem. Res., 1979, 12: 276～281
[3] Pyykkö P. Relativistic effects in structural chemistry. Chem. Rev., 1988, 88: 563～594
[4] 刘文剑. 相对论量子化学新进展. 化学进展, 2007, 19: 833～851
[5] Hess B A. Relativistic effects in heavy-element chemistry and physics. New York: Wiley, 2002
[6] Pershina V, Anton J, Bastug T. Relativistic effects on atomic and molecular properties of the heaviest elements. Eur. Phys. J. D, 2007, 45: 87～90
[7] Pershina V G. Electronic structure and properties of the transactinides and their compounds. Chem. Rev., 1996, 96: 1977～2010
[8] Schädel M. Chemistry of superheavy elements. Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45: 368～401
[9] Backe H, Heßberger F P, Sewtz M, Türler A. Production and properties of the heaviest elements. Eur. Phys. J. D, 2007, 45: 3～15

撰稿人：陈接胜　李新昊
上海交通大学化学化工学院，chemcj@sjtu.edu.cn

复杂材料的第一原理电子结构方法所面临的挑战

Challenges for First-Principles Electronic Structure Methods of Complex Materials

传统的材料科学首先是一门实验科学，新材料的发现或是源于科学家的意外发现，或是无数次重复尝试的结果，因而有着很大的盲目性。随着现代计算机的出现，人们发展了基于各种经验模型的经典计算材料科学，对于实现新材料的理性设计，指导实验研究有着重要意义。但是这些经验模型通常强烈依赖于现有实验数据，其预测的功能十分有限。在过去二三十年间，材料科学领域的一个格外引人注目的发展就是基于量子力学基本原理的第一原理计算材料科学（first-principles computational materials science）的迅速发展和日益广泛应用。[1]

第一原理计算材料科学的基础是物质电子结构的基本理论，主要包括量子化学理论（这里指狭义的量子化学，广义的量子化学通常也包括密度泛函理论）和密度泛函理论。[2]量子化学方法以多体波函数为基本变量，从最低级的 Hartree-Fock（HF）理论到不同层次的组态相关、多体微扰理论和耦合团簇方法[2]，其准确性可以系统化地提高，但其计算复杂性也随之呈指数增长，因而高精度量子化学方法的应用局限于相对较小的分子体系。密度泛函理论以电子密度函数作为基本变量，虽然在形式上和 HF 方法很类似，但在原则上是个精确的量子多体理论，作为其核心的交换相关能泛函 E_{xc}包含了所有非经典的相互作用效应。E_{xc}的精确形式无法知道，因此密度泛函理论在实际体系中的应用依赖于各种近似 E_{xc}的准确性[3]。现代密度泛函理论自 1964～1965 年由 Hohenberg，Kohn 和 Sham 奠定基础之后，随着一系列精度不断提高的交换相关能泛函近似的提出，主要包括局域密度近似，广义梯度近似和混合泛函，在计算凝聚态物理和理论化学中得到越来越广泛的应用。现有的密度泛函方法能够提供计算效率和精度之间的平衡，在合理的计算代价下能取得相对比较准确的计算结果。密度泛函理论已经成为第一原理计算材料科学的基础，在现有计算条件下能够处理包含数百至数千个原子的体系，不仅作为实验研究的辅助用来分析和解释已有实验数据，并且日益被人们用来设计和预测实验[4]。

当前，很多量子力学计算软件得到越来越广泛的应用，这一方面表明第一原理计算材料科学已经发展成为一门成熟的学科，但从另外一个角度看，以“黑箱”方式使用现有软件具有一定的危险性，因为实际上，这个领域仍然面临着很

多问题和挑战。在材料科学整体框架内，计算材料科学首先面临的挑战就是如何以非经验的方式建立微观的理论计算与介观乃至宏观层次的物理现象之间的联系(图 1)。材料科学的实验研究绝大部分发生在宏观的层次上，只是在最近二三十年间由于纳米科学和技术的迅速发展，才开始达到纳米尺度的介观领域。但是基于第一原理的理论计算所处理的总是在微观层次上，涉及飞秒（10^{-15}秒）到皮秒（10^{-12}秒）的时间尺度和 0.1 到数个纳米的空间尺度。如何建立从微观到介观和宏观的桥梁，从微观层次的第一原理理论计算，在不引进任何经验参数的情况下实现对介观和宏观系统的准确描述，这是计算材料科学首先需要解决的问题。面对这个挑战，主要的思路可以分为两个方面，一方面是要尽可能地扩大能准确处理的微观体系的范围，包括：①利用计算技术的最新进展，实现超大规模的并行计算；②发展线性标度方法；③将量子力学第一原理处理与经典力学的分子场模型结合等。另外一方面，为了实现从微观到宏观的过渡，人们致力于发展各种多尺度方法，即在不同的时空层次上使用不同的理论概念，并保证它们之间的过渡不导致准确性的降低或丧失。比如，M. Scheffler 及其合作者发展了第一原理计算热力学方法，并将其广泛应用在表面催化化学反应的理论模拟中[5]。

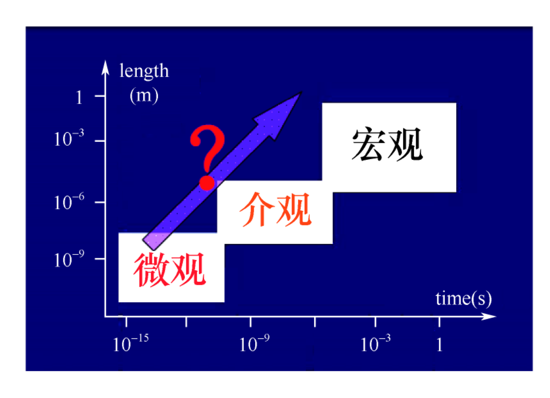


图 1　从微观到宏观

计算材料科学所面临的另外一个重要挑战则涉及它的理论基础。密度泛函理论在现存的交换相关能近似下，作为物质电子结构的基础理论并非毫无瑕疵。对于与电子基态相关联的物理化学性质，当前的各种近似总的来说还比较准确，但仍然不乏系统性的缺陷，最突出的包括：①对包含过渡金属（d 电子）和镧系和锕系元素（f 电子）的化合物的描述常常不能令人满意；②不能正确描述范德华相互作用。一个典型的例子是一氧化碳在铜表面的吸附，现有的近似 E_{xc} 给出错误的吸附位点。对于涉及电子激发态的物理化学性质，密度泛函方法的问题更为严重，无论是密度泛函理论本身还是它的动态扩展（含时密度泛函理论）都无法正确描述固体材料的电子能带结构和光学吸收性质。密度泛函理论的这些问题对

整个计算材料科学的发展是个严重的制约，大大限制了这门新兴学科向更广泛领域的扩展。因此如何在不丧失计算效率的前提下提高现有理论方法的准确性是当前这个学科面临的难题。目前，人们正从不同方面做努力，下面就一些主要的发展思路作一些介绍。

（1）隐式密度泛函方法[6]：传统的交换相关能泛函是直接用电子密度函数表示的显式泛函，而隐式泛函则是用Kohn-Shan轨道波函数作为直接变量。最简单的隐式泛函就是Fock交换能，在密度泛函理论的语境中常被称为精确相关（exact exchange）。与之密切联系的是混合泛函，其主要思想是将部分的Fock交换能贡献和标准的广义梯度近似相混合。对于分子体系，使用混合泛函能在相对较小的计算量下达到相当于二阶多体微扰理论的精确度。由于Fock相关能应用于固体时存在一定的技术困难，因此混合泛函对固体材料的应用相对较少，但最近几年由于在理论方法和计算实现上的发展，使得混合泛函逐渐应用到复杂固体材料，并已取得了相当的成功。当然，混合泛函的准确性仍然有限，包括无法准确描述范德华相互作用和金属等问题。克服现有密度泛函方法的不足需要采取更激进的思路，当前引起很大关注的是基于绝热关联涨落耗散定理的隐式相关泛函，但是这类泛函的计算量很大，所以目前还处在对简单体系的探索性研究上[7]。

（2）适用于固体材料的量子化学方法[8]：超越HF理论从而包括关联效应的量子化学方法的特点是其准确性可以系统化的改进，但缺点则是其计算量对体系大小的标度至少是N^5，因此无法处理大的系统。近年来人们为将量子化学方法应用到复杂分子和固体材料做出了很多努力，主要的思路是发展局域关联方法，尽可能地降低计算复杂性，甚至实现线性标度。

（3）量子化学和密度泛函方法的结合：基本思想是把体系中由密度泛函不能正确描述的部分，用更准确的高阶量子化学方法来处理，将由此得到的局部修正加到原来的密度泛函描述中。这个思路具有简单直观的特征，但具体实现面临很多问题，最近吸引了很多研究组的兴趣[9]。

作为总结，我们看到第一原理计算材料科学日益成为整个材料科学研究中的重要组成部分，但对于复杂材料的理论计算仍然面临着严峻挑战，主要包括两方面：①如何把微观层次的准确理论处理转化为对介观和宏观层次现象的直接描述；②如何进一步提高作为现有大规模计算基础的密度泛函方法的准确性。这些问题是目前理论材料科学的研究前沿，我们可以预见，对这些问题的探索和逐步解决将对未来数十年间材料科学的发展产生深远的影响。

参考文献

[1] Yip S. Handbook of materials modeling. Berlin：Springer，2005

[2] Fulde P. Electron correlations in molecules and solids. Berlin：Springer，2002

[3] Parr R G，Yang W. Density-functional theory of atoms and molecules. New York：Oxford University Press，1989

[4] Fischer C C，Tibbetts K J，Morgan D，Ceder G. Predicting crystal structure by merging data mining with quantum mechanics. Nature Materials，2006，5：641

[5] Reuter K，Scheffler M. First-principles atomistic thermodynamics for oxidation catalysis：Surface phase diagrams and catalytically interesting regions. Phys. Rev. Lett.，2003，90：046103

[6] Engel E. Orbital-dependent functionals for the exchange-correlation energy：A third generation of density functional theory//Fiolhais C，Nogeira F，Marques M A L. A primer in density functional theory. Berlin：Springer，2003：56～122

[7] Jiang H，Engel E. Random-phase-approximation-based correlation energy functionals：benchmark results for atoms. J. Chem. Phys. 2007，127：184108

[8] Pisani C，et al. Local-MP_2 electron correlation method for non-conducting crystals. J. Chem. Phys. 2005，122：094113

[9] Hu Q M，Reuter K，Scheffler M. Towards an exact treatment of exchange and correlation in materials：Application to the "CO adsorption puzzle" and other systems. Phys. Rev. Lett. 2007，98：176103

撰稿人：蒋　鸿

北京大学化学与分子工程学院，jiangh99@gmail.com

水结构之谜

Water——an Enduring Mystery

2005 年 *Science* 公布了面对今后 25 年的 125 个科学难题，其中 100 个跨学科附加问题中第 21 个问题就是“水结构是什么”[1]。在科学历史上，平凡水分子而非凡水结构受到了史无前例的重视。

首先，我们从水的重要性说起。氢是宇宙中最重要的物质，而水是地球上最重要的物质。水是人类生存和生活最基本的物质，也是为数极少的能够跨部门、跨领域、跨学科甚至跨星际的物质，它始终是贯穿于自然科学、工程技术、农业科学和医药科学及其经济领域的一根主线。最近有人警告全球水危机即将提前到来，届时人类的家园——地球，将变成一个“饥渴难忍”的行星。水资源危机和水污染不仅直接威胁着社会文明的发展，而且直接威胁着人类的生存，其危害程度可能远远超出能源危机。小水簇活性高，在大气圈、水圈和岩石圈平衡有关的化学反应中扮演主要角色，如单体和二聚体分子参与大洋的蒸发、雨滴和冰晶形成，控制蒸发岩的溶解和结晶过程等。在 DNA 双螺旋主链和蛋白质主链羟基和氨基上形成一列高度结构的水，并参与生物化学反应。水氢键相互作用在蛋白质的折叠和展开过程也扮演重要角色。分子生物学和分子医学的飞速发展，对水结构的需要比任何其他学科更为迫切。

液态水结构具有高度的复杂性和多样性。液态由于氢键和范德华力往往纠缠在一起，尤其是氢键内和氢键外涨落及其氢键扭曲或折叠，使水结构问题进一步复杂化，成为世界著名难题。液态水结构往往会遗传到它对应的固体结构。人们曾经普遍认为水是均相物质，而在纳米水平上，水结构的复杂性远远超出了人们的想像[2]。近年来，人们发现水至少有 3 个液态相，如高密度水、低密度水和特高密度水以及其他尚未完全确定的液体形态。低密度水（LDA）密度为 0.95 g/cm^3，高密度水（HAD）为 1.17g/cm^3，特高密度水（VHDA）为 1.25g/cm^3，超高密度水大约在 2.5g/cm^3；目前已查明的晶相多达 14 种[3]，同时也存在大量的玻璃态；物质一般只有一个临界点，而水中发现了第二个临界点；一般金属原子可以形成合金，而冰Ⅶ可以形成分子合金。有趣的是，冰也可形成铁电体；其中最令人鼓舞的理论发现是水的超离子相，氧原子在超高压和高温下形成晶体结构，而氢原子处于自由扩散状态。人们推测这种超离子相存在于海王星和天王星中。水的反常物理化学性质，目前人们总结已达到 66 个之多。甚至重复研究早已熟知的纯水和水溶液的性质，如精确测定折光率、密度和热容等，也获得了令

人刮目相看的新结果。

在每秒内氢键的重组和断裂约数兆次，使液态水的形态千姿百态[4]，从单体、链和环一直分布到多面体。人们发现水簇[$(H_2O)_n$]的“魔数”从2一直分布到280，质子水簇[$H(H_2O)_n$]$^+$直到27。其中二十面体水簇[$(H_2O)_{280}$]，也是柏拉图研究水的美学时早就预言过的，已被X射线散射和计算机模拟以及其他旁证所证实。而[$(H_2O)_{37}$]被Pauling称为“Clatratos”，是一个由六角面和五角面组成的十二面体，有人猜想它可能成为水的液晶态。而人们对界面上的液晶水寄予厚望，用于生命问题研究和开发新的水电池。这里存在的争议较大，有一系列问题尚待进一步探索。例如，怎样用实验技术区分水分子是簇内还是簇外的成员？既然单个氢键一般在皮秒级连续断裂或重排，那么水分子簇的存在是否具有更长的时间周期？当水分子簇的体积增大时，簇内结构有序到什么样程度？如何考虑能量和几何条件？如何制造永久的水簇？大水簇是否意味着存在早已被否定的某种程度的长程有序？容器有多大，水簇就有多大吗？

水结构除了以四面体为主的多面体外，还能形成稳定的三元环、四元环、五元环、六元环、七元环和八元环，其中四到八元环可以在冰晶体或非晶体中找到间接证据。单体水分子配位数为0，二聚体配位数为1，多元环上水配位数一般不会大于4，低密度水以四配位占优势，而高密度、特高密度或超高密度水配位数有可能大于5，即氢键的分岔。自从1969年美国橡树岭国家实验室的Narton等用X射线散射法获得水的配位数大约为4.7以来，水四面体结构被广泛接受。散射法获得的时间空间平均结构，只能明确指出四面体结构占优势，并不能否定在某一条件下存在环或高配位的氢键分岔。2004年Wernet和Nilsson等[5]在斯坦福线性加速器中心（SLAC）用X射线吸收光谱和X射线拉曼散射技术研究表明，液态水中水分子配位数为2，似乎更倾向于形成开放的氢键链或者闭合的氢键环，而不是四面体网络。而2005年Smith等用温度相关自发拉曼光谱法研究支持了水的局部四面体观点。2006年Lawrence Bekeley国家实验室（LB）用ALS光源高亮度X射线所收集到的数据，表明液态水静态下为类似四面体网络结构，而“链环状”交替状态存在的时间很短。2008年美国SLAC、日本Spring-8、广岛大学、斯德哥尔摩大学的几位科学家最新联合实验证明，传统上对液态水分子的描绘是错误的。Nilsson联合小组发现水分子的确是由四面体组成的，但水还存在另一种较不确定的结构，即两种结构的“混合物”。然而与本体水结构不同，有关物体表面水结构研究表明，存在水的环状结构，如Pt表面。LB国家实验室已经证实，水表面没有氢键形成。人们期待着未来的发现更加惊人。

水结构实验证实是非常困难的。现有的介电光谱法、散射法、模型计算法、NMR、物理性质法、振动光谱法和X射线光谱法等方法，由于其实验误差、理

论基础、模型假设、时间标度和粒子大小各不相同，获得的实验结果往往分歧较大，甚至同一种实验方法不同的模型假设获得的结果也自相矛盾，似乎都不能全面阐述水结构问题。与计算机技术比较，实验技术的发展相对滞后，同时具有越来越多地依赖于同步辐射光源和散裂中子源的强烈趋势；然而计算机技术不可避免带有虚拟性，开发新的实验技术十分重要。

水结构这个令人困惑的秘密有无数个分支[6]。近年来，在 *Nature* 和 *Science* 上发表的水结构相关论文越来越多，其内容已经覆盖和包容了物理、化学、生物、地学和天文学等自然科学领域及其相关应用科学领域。在经典化学范畴内，许多化学概念已经受到挑战，一些新概念脱颖而出，如水自组装、自电离、水合质子、水合电子、水合 OH^- 离子、包合物、纳米笼等。溶液化学中的结构破坏和结构促进这一经典观点，在广泛接受70年后也受到超快光谱研究的巨大挑战。正如 Ball[7] 最近所指出的，“没人真正地了解水，承认这个问题是很尴尬的。但是报道我们这个行星上三分之二的物质，仍然是个奥秘。更坏的是，我们关注得越多，积累的问题就越多：新技术更深入探讨液体水分子建筑学，正在产生更多的难题。”

水孕育了生命，创造了文明。水结构的无穷奥秘，等待着更多的有志青年去探索。

参 考 文 献

[1] Kennedy D. Anniversary reflections [J]. Science, 2005, 309: 1153; 2005, ibid, 309: 75～102

[2] Holt J K. Methods for probing water at the nanoscale [J]. Microfluid Nanofluid, 2008, 5: 425～442

[3] Soper A K. Water and ice [J]. Science, 2008, 297: 1288～1289

[4] Chaplin M. Do we underestimate the importance of water in cell biology? [J]. Nature Review-Molecular Cell Biology, 2006, 7: 861～866

[5] Wernet Ph, Nilsson A, et al. The structure of the first coordination shell in liquid water [J]. Science, 2004, 304: 995～999

[6] Ball P. Water as an active constituent in cell biology [J]. Chem. Rev., 2008, 108: 74～108

[7] Ball P. Water—an enduring mystery [J]. Nature, 2008, 452: 291～292

撰稿人：房春晖

中国科学院青海盐湖研究所，fanch@isl.ac.cn

高转化效率的纳米材料太阳能电池

Nano-Materials Solar Cells with High Conversion Efficiency

能源的潜在危机和生态环境的恶化使世界各国积极开发包括太阳能在内的新能源及可再生能源。将太阳能转换为电能是大规模利用太阳能的重要技术基础，而光伏发电可直接将太阳能转化为电能，这也成为太阳能利用的首选形式。硅系太阳能电池是目前应用广泛、技术比较成熟的太阳能电池，但其成本居高不下，影响了其进一步的推广利用。纳晶染料敏化太阳能电池（DSC）是近 20 年基于纳米技术发展起来的一种新型低成本太阳能电池，其结构图见图 1。与其他类型的太阳能电池相比较，DSC 电池具有转化效率高、易加工和成本低等优势[1,2]，被誉为下一代最有应用前景的太阳能电池。

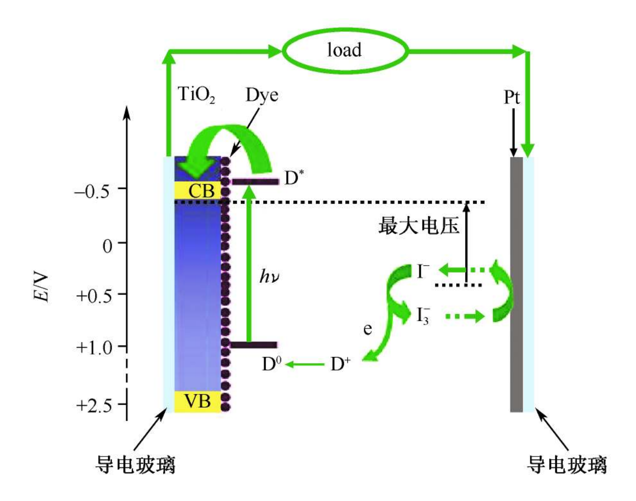


图 1　染料敏化太阳能电池结构示意图

电池由纳米晶半导体氧化物薄膜（主要是二氧化钛）、电解质及对电极构成，为“三明治”结构。其工作原理是染料分子受太阳光激发由基态跃迁至激发态，迅速将电子注入半导体氧化物的导带，染料分子本身变为氧化态，注入导带的电子汇集到薄膜与导电玻璃的接触面并富集；然后电子通过外电路到达对电极与电解质电对中的电子受体反应，转化为电子给体；电子给体与氧化态的染料分子反应，使得染料再生从而完成一个光电化学循环

纳晶 DSC 以纳米 TiO_2 作为电极材料，联吡啶钌（Ⅱ）配合物作为太阳光的捕获天线（敏化剂），使用 I^-/I_3^- 氧化还原电对为电荷传输介质，在模拟太阳光

的照射下，实验室小面积电池的效率已经超过11%[3]。目前，纳晶DSC存在两个问题：一个问题是纳晶DSC的效率还很低，为了满足实际应用的要求，如何提高DSC的效率达到15%是一个非常具有挑战性的课题[1]；另一个问题是高效率的纳晶DSC主要采用液态电解质，但由于液态电解质含有易挥发的环境不友好有机溶剂，不仅对电池工作的长期稳定性有非常不利的影响，而且对DSC的封装及其大规模组装和生产造成了显著的障碍。开发适用于DSC的固态、准固态电解质是解决这些问题的有效途径之一[4]。

近几年，瑞士、美国、澳大利亚、日本等许多国家都投入了大量的人力和物力进行DSC的研究开发[5]。我国也有很多科研院所在这方面进行了大量的研究工作[6]，并已对于DSC的工作原理及关键参数有了较全面的认识。以目前最高效的DSC为例，所用的N3染料与太阳光谱基本实现了匹配，光能吸收效率超过40%，但由于染料的能级与氧化还原对的能级匹配不好，导致效率只有11%，如果实现良好的能级匹配，理论转换效率可达18%。如果使用与太阳光谱匹配更好的染料，理论效率可达25%～30%。总的来说，要提高DSC的效率应做到动力学和热力学参数的综合优化和匹配。从热力学上讲，染料、半导体及氧化还原对之间的能级关系应做到：染料的吸收光谱与太阳光谱匹配，HOMO及LUMO能级差在1.3～1.5 eV，并且HOMO能级低于溶液氧化还原电位0.1 eV，LUMO能级高于半导体导带0.1 eV；从动力学上讲，要做到三个正向反应的速度足够快，即染料激发态向半导体导带的注入反应速度、染料正离子的还原速度、电子在内的输运速度快，而逆反应速度足够慢，即染料激发态的失活速度、导带中的电子与染料正离子及溶液的复合反应速度慢。针对以上的需求，在染料的结构设计合成、新型氧化还原对的寻找方面都做了大量的工作，但到目前为止，新材料在提高DSC光电转换效率方面还未显示出明显效果。

对于固态、准固态电解质纳晶DSC的研究可根据电解质所用的材料不同，分成全固态电解质、凝胶电解质、新型固态复合电解质等。下面分别介绍其研究进展。

(1) 全固态电解质[7]。全固态电解质主要包括p-型半导体材料和有机空穴传输材料。两个代表性的p-型半导体材料是CuI和CuSCN。最早开展这方面工作的研究组是Tennakone小组，但是电池效率始终很低，主要原因是电解质与光阳极的界面接触性能差，无法实现有效填充。研究者们通过采用离子液体来制备复合电解质，改善了界面接触，使光电转换效率从不到1%提高到接近4%。

有机空穴传输材料（HTM）由于具有结构和性能可调控的特点，在DSC方面的应用日益受到广泛关注。目前效果较好的HTM为2，2′，7，7′-四（*N*，*N*-二对甲氧基苯基氨基）-9，9′-螺环二芴（OMeTAD）和聚3，4-二氧乙基噻吩（PEDOT），用这两类HTM组装电池的光电转换效率分别达到了4%和2.85%。

（2）凝胶电解质[8]。通过一定的方法把液体电解质变成凝胶状，就是凝胶电解质。最简单的凝胶方法是加入无机纳米颗粒。例如将 SiO_2 加入到离子液体 PMII 中使其凝胶，所得的凝胶电解质 DSC 效率达到了 6.4%。高分子聚合物也可以形成凝胶电解质，如采用聚硅氧烷凝胶电解质的电池效率已达到了 7.72%。

（3）新型复合电解质[9]。最近，来自中国科学院的研究组报道了一类新型的固态加成化合物电解质。它由碘盐和有机化合物发生加成反应得到，为了避免电解质形成大块结晶，改善电极与电解质的界面接触，通过添加一定量的无机纳米颗粒制备了复合固态电解质。将这类电解质应用到 DSC 中，光电转换效率达到了 6%。这种固态电解质制备简单，成本低廉，用其组装的染料敏化太阳能电池有较高的光电转换效率，是一种很有发展前途的固态电解质。

研制高效固态电解质 DSC 的难点有三个：①实现电解质与纳晶之间的良好的固-固接触；②提高固态电解质的电导率；③简便的生产工艺。

在试图提高 DSC 的光电转换效率的研究中发现，对于染料、半导体以及电解质的热力学和动力学的要求之间存在矛盾，如当能级差减小时正反应的速度往往也会随之减小，当正反应的速度增加时，逆反应的速度也会增加，当光电流增加时光电压会减小，反之亦然。这就要求我们在设计新型材料（染料、半导体、氧化还原对）时，要深入了解这些关联之间的内在因果关系，从更高的层次出发，综合协同优化体系的各个参数。

参 考 文 献

[1] Gratzel M. Phil. Trans. R. Soc. A，2007，365：993

[2] Kroon J M，Bakker N J，Smit H J P，et al. Prog. Photovolt：Res. Appl.，2007，15：1

[3]（a）Chiba Y，Islam A，Watanabe Y，et al. Jpn. J. Appl. Phys.，2006，45：L638；（b）Nazeeruddin M K，De Angelis F，Fantacci S，et al. J. Am. Chem. Soc.，2005，127：16385

[4] Durrant J R，Haque S A. Palomares E. Chem. Commun.，2006，3279

[5]（a）Gratzel M. J. Photochem. Photobiol. C：Photochem. Rev.，2003，4：145；（b）Spaeth M，Roosmalen J V，Sommeling P，et al. Dye-sensitised solar cells from laboratory scale to pre-pilot state，3rd WCPEC，Osaka，Japan，2003

[6] (a) Xue B F，Fu Z W，Li H，et al. J. Am. Chem. Soc.，2006，128：8720；（b）Dai S，Wang K，Weng J，et al. Sol. Energy Mat. Sol. Cells，2005，85：447；(c) Li F，Huang C，Lin L P，et al. J. Mat. Chem.，2001，11：3002；(d) Lin Y，Xiao X，Li W，et al. J. Photochem. Photobio. A，2003，159：41；(e) Zhao W，Hou Y J，Wang X，et al. Sol. Energy Mat. Sol. Cells，2003，58：173

[7] (a) Meng Q B，Takahashi K，Zhang X T，et al. Langmuir，2003，19：3572；(b) Kumara G R A，Kaneko S，Okuya M，Tennakone K. Langmuir，2002，18：10493；（c）Snaith H

J, Gratzel M. Adv. Mater., 2007, 19: 3643; (d) Xia J, Masaki N, Lira-Cantu M, et al. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130: 1258

[8] (a) Wang P, Zakeeruddin S M, Moser J E, et al. Nat. Mater., 2003, 2: 402; (b) Wang L, Fang S, Lin Y, Zhou X, Li M. Chem. Commun., 2005, 5687

[9] (a) Wang H, Li H, Xue B, et al. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127: 6394; (b) Xue B F, Wang H X, Hu Y S, et al. Comptes Rendus Chimie, 2006, 9: 627; (c) An H L, Xue B F, Li D M, et al. Electrochem. Commun., 2006, 8: 170

撰稿人：孟庆波[1]　林　原[2]

1. 中国科学院物理学研究所，qbmeng@aphy.iphy.ac.cn

2. 中国科学院化学研究所，linyuan@iccas.ac.cn

高效的光分解水制氢纳米材料

High Efficient Nano-Photocatalysts for Splitting Water

利用光催化材料分解水制氢，可以将低密度的太阳能转化为可储存的高密度的氢能，因此光催化分解水在解决能源问题方面有重要的应用前景。光催化分解水的基本原理可用半导体的能带理论来解释（图1）：当用能量等于或高于半导体材料带隙的光照射时，价带电子受激发跃迁至导带，同时在价带上产生相应的空穴，形成电子空穴对；光生电子、空穴在内部电场作用下分离并迁移到材料表面，发生氧化还原反应。但是目前光催化材料遇到的主要问题是：光响应的范围窄，量子转换效率低，从而导致太阳能利用率低，这成为制约光催化材料应用的瓶颈。

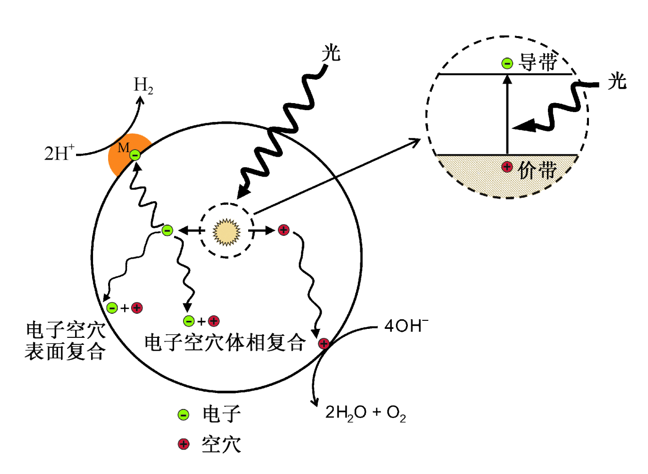


图1　光催化分解水制氢的基本原理

其中 M 代表助催化剂

20世纪70年代初，Fujishima 和 Honda 研究发现，利用二氧化钛单晶进行光催化反应可使水分解成氢和氧[1]。此后，各国学者围绕二氧化钛光催化材料进行了广泛的研究[2]。要实现光催化分解水制氢，光催化材料必须满足两个条件：首先，其带隙要大于水的分解电压；其次，价带位置应比 O_2/H_2O 的电位更正，而导带位置应比 H^+/H_2 的电位更负。传统光催化材料带隙大于3.0 eV，只能利用紫外光。然而，紫外光能量仅占太阳能的4%，而可见光则占43%。二氧化钛的掺杂改性光催化材料能有效地扩展可见光的吸收范围，但阳离子的改性显著降

低光量子转换效率，阴离子的改性（如 N 或 C）在光照下容易光分解，具有不稳定性。因此，要打破制约光催化材料应用的瓶颈，必须拓宽光响应的范围，探索能够吸收紫外光和可见光的新一代光催化材料（也可称为可见光响应型光催化材料，带隙小于 3.0 eV），显著提高光催化材料的太阳能利用率。

近年来，在新型可见光光催化分解水制氢材料研究方面取得了显著进展[3~10]。邹志刚等在 2001 年发现了 $In_{0.9}Ni_{0.1}TaO_4$ 光催化材料，它能利用可见光光催化分解水制氢，并且氢气和氧气按 2∶1（摩尔比）的比例产出，420 nm可见光下量子转换效率达到 0.66%[6]。同年，Heyduk 等在 *Science* 杂志上报道了一种钌的双核配合物能够光催化分解 HX（X＝Cl，Br）水溶液制氢。2002 年 *Science* 杂志发表了 Khan 等的工作：在天然气中煅烧金属钛片得到用碳部分替代氧的 $TiO_{2-x}C_x$，该化合物在可见光作用下具有分解水的活性。2004 年Kudo等通过能带设计和调控，合成了 $(AgIn)_xZn_{2(1-x)}S_2$ 固溶体，负载铂助催化剂后表现出可见光产氢活性。2005 年 Domen 等在 GaN 内掺入 ZnO，获得黄色的 GaN∶ZnO 固溶体，使原本不吸收可见光的 GaN（带隙 3.4 eV）和 ZnO（带隙 3.2 eV）形成固溶体后，光吸收范围接近 500 nm，具有较高的可见光分解水的活性。

纳米技术的发展为提高光催化分解水制氢的能量转化效率带来了契机，主要体现在两个方面：①通过提高光催化材料的比表面积，增加反应点，以利于光催化反应的进行，从而提高光催化的效率；②在光催化材料表面担载合适的纳米助催化剂，可以降低反应的过电位，减少光生载流子的复合，显著提高光催化效率。2006 年，Domen 等通过 GaN∶ZnO 光催化材料表面上担载纳米助催化剂 $Rh_{2-y}Cr_yO_3$ 使得光催化效率得到大幅度的提高，用稀硫酸调整水溶液的 pH 为 4.5 时在 420～440 nm 光吸收范围量子转换效率达到 2.5%。

总之，近年来光催化材料的效率和太阳能利用率不断提高，一旦可见光响应光催化材料方面的研究有了突破，其市场前景不可估量。

要显著提高其太阳能利用率，就必须在拓宽光催化材料光响应范围的同时提高其量子转换效率，发展具有高量子转换效率和高稳定性的新一代光催化材料。研究的难点主要体现在两个方面：

（1）在光催化材料的设计上：如何设计既具有可见光响应又具有高量子转换效率和高稳定性的材料。具体讲是如何调控材料的带隙宽度和带边（价带顶和导带底）位置使其既具有可见光响应又与反应物的电极电位匹配。

（2）在光催化材料的应用上：如何提高光催化反应效率。光催化反应效率既和光催化材料的比表面成正比，也和光催化材料的结晶度成正比。一般认为结晶性低，电子和空穴复合严重，导致光催化活性低。制备出大比表面和高结晶度的纳米光催化材料能够显著提高光催化的效率。但是在纳米光催化材料制备中，增

加光催化材料的比表面往往降低了其结晶度，有可能使光催化性能得不到明显改善。此外，如何利用表面改性调控光催化材料表面结构，如何通过选择纳米助催化剂的种类、尺寸调制表面和界面物性参数，降低反应过电位，实现电子在表面富集，从而显著提高光催化效率。这些都是研究的难点。

光催化材料研究发展的趋势表现在：

（1）新型光催化材料体系的探索。从材料的晶体结构、电子结构、能带结构出发来设计和预测光催化材料的性能，针对不同的应用，设计优化不同的材料体系。

（2）对于光催化反应机制的认识，由宏观的、定性的描述到微观的、定量的研究，对光吸收、电子空穴激发和输运过程以及界面动力学过程进行综合研究，阐明能量传递和转换的机制；尤其是纳米光催化材料的反应机制会受到更多的关注。

（3）研究高结晶度和大比表面的纳米光催化材料的制备技术，系统研究调控材料性能的微结构方法，应用自组装、表面修饰、纳米镶嵌等手段，实现光催化材料的高性能化。加强对新型纳米助催化剂（比如合金型助催化剂）的研究，深入研究纳米助催化剂的担载工艺对光催化性能的影响。

参 考 文 献

[1] Honda K, Fujishima A. Electrochemical photolysis of water at a semiconductor electrode. Nature, 1972, 37: 238

[2] Linsebigler A L, Lu G, Yates J T. Photocatalysis on TiO_2 surfaces: Principles, mechanisms, and selected results. Chem. Rev., 1995, 95: 735

[3] Asahi R, Morikawa T, Ohwaki T, Aoki K, Taga Y. Visible-light photocatalysis in nitrogen-doped titanium oxides. Science, 2001, 293: 269

[4] Khan S U M, Al-Shahry M, Ingler W B. Efficient photochemical water splitting by a chemically modified n-TiO_2. Science, 2002, 297: 2243

[5] Sato J, Saito N, Yamada Y, Maeda K, Takata T, Kondo J N, Hara M, Kobayashi H, Domen K, Inoue Y. RuO_2-Loaded β-Ge_3N_4 as a non-oxide photocatalyst for overall water splitting. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127: 4150

[6] Zou Z, Ye J, Sayama K, Arakawa H. Direct splitting of water under visible light irradiation with an oxide semiconductor photocatalyst. Nature, 2001, 414: 625

[7] Heyduk A, Nocera D. Hydrogen produced from hydrohalic acid solutions by a two-Electron mixed-valence photocatalyst. Science, 2001, 293: 1639

[8] Tsuji I, Kato H, Kudo A. Visible-light-induced H_2 evolution from an aqueous solution containing sulfide and sulfite over a ZnS-$CuInS_2$-$AgInS_2$ solid-solution photocatalyst. Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44: 3565

[9] Maeda K, Takata T, Hara M, Saito N, Inoue Y, Kobayashi H, Domen K. GaN∶ZnO sol-

id solution as a photocatalyst for visible-light-driven overall water splitting. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127: 8286

[10] Maeda K, Teramura K, Lu D, Takata T, Saito N, Inoue Y, Domen K. Photocatalyst releasing hydrogen from water. Nature, 2006, 440: 295

撰稿人：邹志刚

南京大学环境材料与再生能源研究中心，zgzou@nju.edu.cn

高效纳米储氢材料

High-Performance Nanostructured Hydrogen Storage Materials

氢能是一种高效、洁净、来源广泛的可再生能源，为人类根本解决化石能源短缺、环境污染等问题，实现可持续发展提供了理想的能源方式。但实现氢能的规模化商业应用面临着制氢、储/运氢、用氢等环节一系列艰巨的技术挑战，其中高效、安全氢储/运被公认为是制约氢能商业化进程的“瓶颈”环节，其原因在于氢气体积能量密度低，且具有易燃、易爆、易扩散等特点。在现有储氢方式中，材料基固态储氢在储氢密度、能源效率及操作安全性等方面颇具技术优势，其发展前景最被看好[1]。材料结构纳米化作为改善材料储氢性能的重要技术途径，是各类储氢材料研究中的共性关键课题。

储氢材料领域历经40余年发展，材料体系不断拓展，目前已形成包括金属/合金氢化物、配位金属氢化物、亚氨基化合物、氨硼烷化合物、低维纳米结构材料、新型吸附剂（金属有机框架结构等）等多个分支领域。[1~5]依材料-氢间交互作用本质，可将上述储氢材料划分为物理吸附与化学吸附材料。前者通过范德华力吸附氢分子；后者则主要以氢原子成键方式储氢[2]。多年研究表明：以碳纳米管为典型代表的高比表面积纳米结构材料对氢分子的束缚能（binding energy）过低（$<$10 kJ/mol)，难于满足近室温条件下的储氢应用需求[1]。近年来，储氢材料领域的研究热点主要集中于化学吸附材料。研究的重点在于：通过优化体系成分、结构纳米化或引入催化剂来调控材料的热力学与动力学性能，提高材料于近室温条件下的放氢或可逆储氢能力。其中，结构纳米化属共性化技术手段。实验/理论研究表明：材料结构纳米化可有效改善各类固态储氢材料的储/放氢性能[5~10]。

储氢材料在近室温条件下多为晶态粉体，其结构纳米化包括两层含义：其一指晶粒尺寸纳米化；其二指将众多晶粒组成的颗粒的尺寸降低至纳米量级。前者可通过采用球磨等方法简单获得。球磨过程中研磨物料粉体经反复冷焊、破碎，材料晶体结构遭到逐步破坏。当结构缺陷累积到一定程度，形成纳米晶材料。相比于微晶或粗大晶粒材料，纳米晶材料中晶界无序区与晶粒有序区的比例显著提高[6]。晶界无序区为氢原子提供了快速扩散通道，因而纳米晶储氢材料多具有优异的储/放氢动力学性能[7]。但发展实用型储氢材料需要储/放氢动力学与热力学性质的协同改善，而对于后者，纳米晶储氢材料通常显得无能为力，需通过材料

颗粒纳米化或成分调整来实现。

理论研究发现：降低材料颗粒尺寸至纳米量级可显著增大材料比表面能，由此导致储氢材料热力学性质的大幅度改变[8,9]。以 MgH_2 为例，其体相材料的热力学分解温度（离解氢压达 1 bar 时的温度）约为 300℃；而当颗粒尺寸降至 2 nm时，热力学分解温度降低至约 50℃[9]。此外，颗粒纳米化还可显著降低材料吸/放氢过程中的传质距离及形核激活能，从而实质性改善材料的储/放氢动力学。但受限于材料制备技术，除个别单质/合金纳米薄膜材料外，多数化合物储氢材料难于实现颗粒纳米化。而且，即使能够制取纯纳米相材料，高比表面能所引发的颗粒团聚及样品在加热条件下产生的颗粒烧结也会使材料的纳米结构遭到破坏，从而失去性能优势。因此从优化结构角度，制备并有效保持材料的纳米颗粒结构是改善材料储氢性能的关键。

近年来，“纳米装填”被成功发展为一种调制材料纳米结构的新方法。通过采用溶液浸渍或熔融浸渍等方法将氢化物装填入轻质惰性的纳米多孔材料中，可实现储氢材料颗粒纳米化，同时有效地解决材料在循环吸/放氢过程中的颗粒团聚/烧结问题，为协同改善材料储/放氢动力学与热力学性质揭示了新的有效途径。相比于体相材料，采用“纳米装填”方法制备的氨硼烷（NH_3BH_3）/介孔

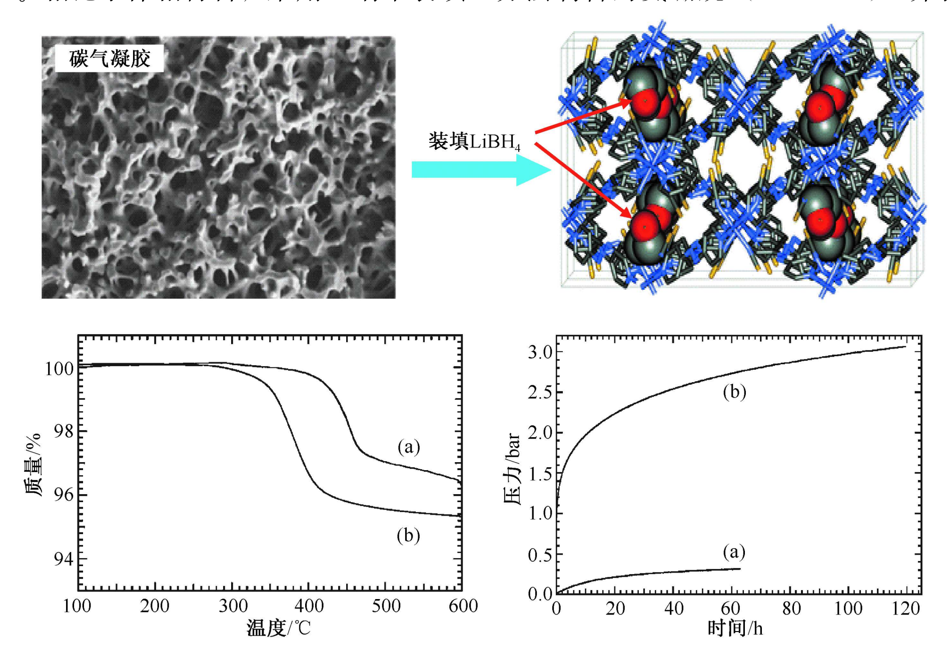


图 1　$LiBH_4$ 颗粒纳米化导致储氢性能改善

上部：$LiBH_4$“纳米装填”入碳气凝胶示意图；下部：材料放氢动力学及近平衡态下离解氢压对比

（a）$LiBH_4$/石墨混合物；（b）$LiBH_4$/碳气凝胶纳米复合材料[10]

硅[5]、硼氢化锂（$LiBH_4$）/碳气凝胶[10]等纳米复合体系能够显著改善的储/放氢性能。以 $LiBH_4$ 为例，将其装填入平均孔径为 13 nm 的碳气凝胶中，可使材料起始放氢温度较体相 $LiBH_4$ 降低约 100℃；同时可将离解氢压提高约一个量级(图 1)[10]。结合结构表征研究结果，上述显著的储/放氢动力学与热力学性能改善应被归结为“纳米局域”效应。通过降低纳米多孔材料的孔径，可进一步提高性能改善的幅度。

目前，“纳米装填”技术的实际应用受到材料储氢容量损失的严重制约。按目前可获得的纳米多孔材料估算，即使达到理论装填密度，因采用结构指示剂所造成的氢容量损失仍达到甚至超过 50％。因此从优化材料结构角度出发，研发实用型高效纳米储氢材料在很大程度上取决于纳米结构材料的制备技术进展。

颗粒纳米化是改善储氢材料综合储/放氢性能的重要途径。但在材料制备及应用过程中，如何制取并有效保持材料的非稳态纳米结构是关键的技术难点。在此方面，采用纳米多孔材料为结构指示剂来调制储氢材料结构提供了可行的解决方案。通过发展先进的材料制备技术制取具有适宜孔径分布和高孔容的纳米多孔材料，在产生“纳米局域”效应的同时尽量降低材料的氢容量损失，将为研发实用型高效纳米储氢材料奠定关键技术基础。

参 考 文 献

[1] Schlapbach L，Züttel A. Hydrogen-storage materials for mobile applications [J]. Nature，2001，414：353～358

[2] Grochala W，Edwards P P. Thermal decomposition of the non-interstitial hydrides for the storage and production of hydrogen [J]. Chem. Rev.，2004，104：1283～1315

[3] Orimo S I，Nakamori Y，Eliseo J R，Züttel A，Jensen C M. Complex hydrides for hydrogen storage [J]. Chem. Rev.，2007，107：4111～4132

[4] Seayad A M，Antonelli D M. Recent advances in hydrogen storage in metal-containing inorganic nanostructures and related materials [J]. Adv. Mater.，2004，16：765～777

[5] Gutowska A，Li L，Shin Y，Wang C M，Li X S，Linehan J C，Smith R S，Kay B D，Schmid B，Shaw W，Gutowski M，Autrey T. Nanoscaffold mediates hydrogen release and the reactivity of ammonia borane [J]. Angew. Chem. Int. Ed.，2005，44：3578～3582

[6] Orimo S I，Fujii H，Ikeda K. Notable hydriding properties of a nanostructured composite material of the Mg_2Ni-H system synthesized by reactive mechnical grinding [J]. Acta Mater.，1997，45：331～341

[7] Zaluska A，Zaluski L，Ström-Olsen J O. Structure，catalyst and atomic reactions on the nano-scale：a systematic approach to metal hydrides for hydrogen storage [J]. Appl. Phys. A，2001，72：157～165

[8] Wagemans R W P，Lenthe J H V，Jongh P E D，Dillen A J V，Jong K P D. Hydrogen storage in magnesium clusters：quantum chemical study [J]. J. Am. Chem. Soc.，2005，

127：16675～16680

[9] Clemens B. Thermodynamically tuned nanophase materials for reversible hydrogen storage: structure and kinetics of nanoparticle and model system materials [J/OL]. DOE Hydrogen Program FY 2006 Annual Progress Report, 2006. Http://www.hydrogen.energy.gov/pdfs/progress06/iv_a_4l_clemens.pdf.

[10] Gross A F, Vajo J J, Atta S L V, Olson G L. Enhanced hydrogen storage kinetics of $LiBH_4$ in nanoporous carbon scaffolds [J]. J. Phys. Chem. C, 2008, 112: 5651～5657

撰稿人：王　平

中国科学院金属研究所，pingwang@imr.ac.cn

新型碳纳米材料

New Carbon-Based Nanomaterials

碳材料作为最早被人类认识和使用的材料之一，已经伴随人类的文明走过了几千年的历史。璀璨的金刚石一直是权力和财富的象征，而黝黑的松墨对中国人来说却是知识和文化的符号。金刚石是最硬和导热能力最好的绝缘体材料，对可见光全透过；石墨则是很软的具有润滑能力同时也具有良好导热和导电能力的导体材料，对可见光全部吸收。碳材料正是这样的千姿百态，以其变幻多端的形态、丰富多彩的性质和优良独特的功能而独具魅力。

除了金刚石和石墨以外，人们较早使用的重要碳材料还有焦炭（木炭）、炭黑、活性炭和碳纤维等。合成金刚石主要用于磨具和切削器材；石墨被广泛用作电极材料；焦炭（木炭）在铁器时代就开始被用作冶金过程的还原剂；炭黑主要用于油墨中和复合材料的添加剂等；活性炭具有多孔性和高的比表面，可作为空气净化的吸附剂和催化剂载体等；碳纤维密度小、强度高，在航天、航空、原子能等尖端技术和军事领域具有重要的应用。

以上所述及的都是传统的碳材料。1985 年 C_{60} 的发现[1]揭开了新型碳材料，主要是纳米尺度碳材料研究迅速发展的新篇章，以 C_{60} 为代表的各种富勒烯(fullerene)、碳纳米管（carbon nanotube，CNT）(1991)[2]、富勒烯填充于碳纳米管内形成的碳纳米豆荚（carbon peapod）(1998)[3]、石墨烯（graphene）(2004)[4]等逐渐进入人们的视野并引起了广泛关注。图 1 为这些碳材料的结构示意图。这些材料中碳原子间除了 C—C σ 键以外，还存在离域的大 π 键。除石墨烯外，其余三种材料都具有完整的分子结构，表面不存在悬键（dangling bond），这一点与普通的无机纳米材料非常不同。

碳纳米管无疑是这些新型碳纳米材料中的明星。碳纳米管可看作是由石墨片沿一定方向卷曲而成的空心圆柱体。根据卷曲的手性角不同，碳纳米管可以是金属性导体或带隙不同的半导体，这是碳纳米管最独特的性质。结构完整的碳纳米管表面不存在悬键，有清晰的边界，是研究纳米尺度上电子学和光电子学现象的理想模型体系[5]。以单壁碳纳米管构筑了高性能场效应晶体管（FET）[6]、高频器件[7]、集成电路[8]、光电子器件[9]、化学和生物传感器[10]等，这些研究为碳纳米管的应用展示了良好的前景。但是，到底我们能够在纳米管应用上走多远以及多久才可能看到这些应用走向实际取决于我们如何解决大批量可控制备碳纳米

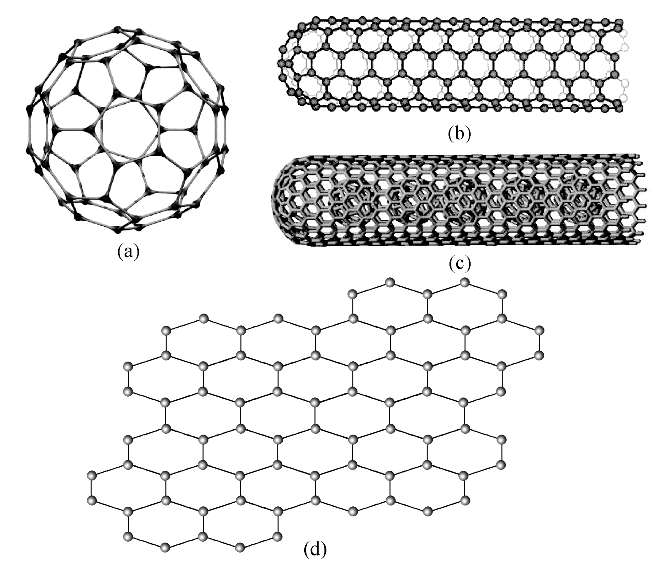


图 1　C_{60}（a）、碳纳米管（b）、碳纳米豆荚（c）和石墨烯（d）的结构示意图

管这一瓶颈问题[5]。

目前最常用的碳纳米管制备方法是化学气相沉积（chemical vapor deposition，CVD）。通过 CVD 条件的调控，虽然对纳米管的直径[11]、生长方向[12]甚至手性[13]等实现了一些初步的控制，但是离真正实现可控制备的目标还很遥远。而过程的经济性和可批量放大性基本还未予以考虑。要实现碳纳米管的可控生长，首先需要对生长过程的机理进行深入地探讨，而目前原位实时研究生长过程的手段的欠缺给问题的解决带来了很大的困难。人们也尝试将制备出的碳纳米管进行手性分离[14]，但一方面不同手性的碳纳米管间化学性质和大部分物理性质的相似性给分离带来了很大的困难，另一方面过程中杂质和缺陷的引入对纳米管本身性质和进一步应用的影响也是难以避免的。

除了碳纳米管，作为严格的二维材料的石墨烯近年来也备受关注[15]。与碳纳米管类似，石墨烯也具有优异的电子学性质，可用于制备各种纳电子器件[14,16]。此外，其独特的量子霍尔效应更是引起了人们的极大兴趣[15]。石墨烯的制备多采用对石墨物理撕裂的方法，最近，湿化学的方法展现出了灵活、可控性高、易于批量制备的优势[16]。但是，单层的非氧化型石墨烯的可控制备和分散仍然是一个巨大的挑战。

碳纳米管和石墨烯的优异的电子学性质虽然为我们展示了诱人的前景，但近期内更有望真正走入人类生产活动和日常生活中的可能是基于它们的高分子复合材料[5]。通过共混、原位聚合等方式将碳纳米管引入到高分子基质中形成复合材

料，可有效改善高分子材料的机械性能、电磁屏蔽及导电和导热能力等[17]。如何将碳纳米管在高分子基质中充分分散并使得两者之间存在较强的相互作用是获得高性能碳纳米管高分子复合材料的关键。对碳纳米管进行化学修饰是改善其分散能力和增强其与基质相互作用的最有效方法[17]。对于结构完整的碳纳米管来说，对其进行化学修饰显然并不容易。而石墨烯就不同了，由于其边缘具有很高的化学反应活性，所以很容易进行化学修饰。修饰过的石墨烯与高分子间存在较强的相互作用，更易复合。比如，石墨烯与聚苯乙烯的复合材料中石墨烯基本可以达到分子水平的分散，因此具有特别低的导电逾渗阈值（percolation threshold）[18]。

总之，目前已有的相关报道已充分表明新型的纳米尺度碳材料具有独特的结构和性质，对它们的研究有助于我们在纳米尺度上对材料性质的了解和建立纳米尺度上材料结构与性质关系的图像，具有重要的学术价值；同时，碳纳米材料的优异性能使其在许多领域具有广泛的潜在应用前景。而不管是碳纳米材料结构与性质的研究还是其实际应用，可控制备和修饰这些化学问题均是实现目标的关键所在。

参考文献

[1] Kroto H W，Heath J R，O'Brien S C，Curl R F，Smalley R E. C60：Buckminsterfullerene. Nature，1985，318：162～163

[2] Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon. Nature，1991，354：56～58

[3] Smith B W，Monthioux M，Luzzi D E. Encapsulated C-60 in carbon nanotubes. Nature，1998，396：323～324

[4] Novoselov K S，Geim A K，Morozov S V，Jiang D，Zhang Y，Dubonos S V，Grigorieva I V，Firsov A A. Electric field effect in atomically thin carbon films. Science，2004，306：666～669

[5] Avouris P，Chen Z，Perebeinos V. Carbon-based electronics. Nature Nanotechnology，2007，2：605～615

[6] Javey A，Guo J，Wang Q，Lundstrom M，Dai H J. Ballistic carbon nanotube field-effect transistors. Nature，2003，424：654～657

[7] Li S D，Yu Z，Yen S F，Tang W C，Burke P J. Carbon nanotube transistor operation at 2.6 GHz. Nano Letters，2004，4：753～756

[8] Chen Z，Appenzeller J，Lin Y，Sippel-Oakley J，Rinzler A G，Tang J，Wind S J，Solomon P M，Avouris P. An integrated logic circuit assembled on a single carbon nanotube. Science，2006，311：1735

[9] Misewich J A，Martel R，Avouris P，Tsang J C，Heinze S，Tersoff J. Electrically iinduced optical emission from a carbon nanotube FET. Science，2003，300：783～786

[10] Kong J，Franklin N R，Zhou C，Chapline M G，Peng S，Cho K J，Dai H J. Nanotube mo-

lecular wires as chemical sensors. Science，2000，287：622～625

[11] An L，Owens J M，McNeil L E，Liu J. Synthesis of nearly uniform single-walled carbon nanotubes using identical metal-containing molecular nanoclusters as catalysts. J. Am. Chem. Soc.，2002，124：13688～13689

[12] Kang S J，Kocabas C，Ozel T，Shim M，Pimparkar N，Alam M A，Rotkin S V，Rogers J A. High-performance electronics using dense，perfectly aligned arrays of single-walled carbon nanotubes. Nature Nanotechnology，2007，2：230～236

[13] Wang B，Poa C H P，Wei L，Li L J，Yang Y，Chen Y. (n，m) Selectivity of single-walled carbon nanotubes by different carbon precursors on Co-Mo catalysts. J. Am. Chem. Soc.，2007，129：9014～9019

[14] Zheng M，Jagota A，Strano M S，Santos A P，Barone P，Chou S G，Diner B A，Dresselhaus M S，McLean R S，Onoa G B，Samsonidze G G，Semke E D，Usrey M，Walls D J. Structure-based carbon nanotube sorting by sequence-dependent DNA assembly. Science，2003，302：1545～1548

[15] Geim A K，Novoselov K S. The rise of graphene. Nature Materials，2007，6：183～191

[16] Li X，Wang X，Zhang L，Lee S W，Dai H J. Chemically derived，ultrasmooth graphene nanoribbon semiconductors. Science，2008，319：1229～1232

[17] Moniruzzaman M，Winey K I. Polymer nanocomposites containing carbon nanotubes. Macromolecules，2006，39：5194～5205

[18] Stankovich S，Dikin D A，Dommett G H B，Kohlhaas K M，Zimney E J，Stach E A，Piner R D，Nguyen S T，Ruoff R S. Graphene-based composite materials. Nature，2006，442：282～286

撰稿人：李　彦

北京大学化学与分子工程学院，yanli@pku.edu.cn

纳米粒子为单元的多级次程序化组装

Hierarchical Programmable Assembly of Nanoparticles

自然界中的许多生物体是以尺寸为几纳米的蛋白质为基元，通过程序化组装而形成细胞、组织和器官等多级次的有序结构。因此，人们开始以具有特殊光、电、磁性质的纳米粒子为基元，模拟生物体内的组装原理和进化过程，发展新型的“从底至上”多级次程序化组装方法，制备结构和功能可控的纳米粒子组装体，研究其在能源、环境、生物、医药等诸多领域的应用。纳米粒子为单元的多级次程序化组装是当今化学、物理、生物和材料等多学科的研究热点之一[1]。

我们知道经典的微观物理和化学都是在原子和分子层次，即在埃级尺寸上研究物质规律。纳米粒子为单元的多级次程序化组装的核心思想为：①超越传统物理和化学中以原子或分子作为基元来构筑晶体或功能化材料的理念，以不同类型的纳米粒子（如金属、半导体或磁性纳米粒子，其尺寸大约是原子或分子的十倍）为基本单元，学习和借鉴自然界及生物体程序化自组装的规律，制备多级次、结构可控的自组装集合体；②研究纳米粒子组装体相对于传统的晶体或分子材料所具有的独特物理和化学性质；③揭示功能化纳米粒子组装体在不同领域中的实际应用。

当前国际上关于纳米粒子为单元的多级次程序化组装的研究工作仅处于起步阶段，主要集中在如何在空间尺度上利用纳米粒子之间的相互作用力，制备简单的、结构可控的一维、二维或三维自组装体。例如：通过控制碲化镉纳米粒子之间的偶极吸引力和静电排斥力之间的平衡，我们可以实现纳米粒子在水溶液中的一维自组装，该组装的过程和产物都与生物体中牙釉质蛋白的组装和进化过程十分相似[2]。如果将碲化镉纳米粒子之间相互作用力扩展至偶极吸引力、静电排斥力和疏水吸引力的三重平衡，纳米粒子在水溶液中则会自组装为二维的纳米片。该二维自组装结构与细菌外表面的S层蛋白质的结构近似[3]。进一步的研究结果表明，这些一维或二维的纳米粒子自组装体具有独特的尺寸依赖的光学和电学性质，有望在光电器件中得到实际应用。

相比于一维和二维自组装，目前关于纳米粒子的三维自组装研究工作开展得更加深入。例如通过控制两类不同性质的纳米粒子的直径、浓度及表面电荷数目，我们可以将这两类纳米粒子自组装为具有不同结构的、有序的三维晶体（图1）[4]。我们可以看到，自然界中各种分子晶体结构类型，如 NaCl、CuAu、

AlB_2、$MgZn_2$、$MgNi_2$、Cu_3Au、Fe_4C、$CaCu_3$、CaB_2、$NaZn_3$ 都出现在以纳米粒子为基本单元的自组装晶体中。此外在分子晶体中未曾观察到的结构如斜方晶系 AB 和立方 AB_{13} 都可以在纳米粒子三维晶体中获得。除了结构的相似以外，以功能化纳米粒子为基本单元的三维晶体更体现出普通分子晶体不具有的物理化学性质。如由硬磁 FePt 纳米粒子和软磁 $FePt_3$ 纳米粒子自组装而形成的三维晶体为纳米交换弹性磁体，具有极高的磁能积[5]；此外由 Ag_2Te 纳米粒子和 PbTe 纳米粒子自组装可构筑为 P 型半导体晶体，而且电子电导率相比于单独的 Ag_2Te 或 PbTe 纳米粒子构成的晶体提高了 100 倍，这类似于在传统的 PbTe 体相晶体内实现了 Ag_2Te 的 p 型掺杂[6]。

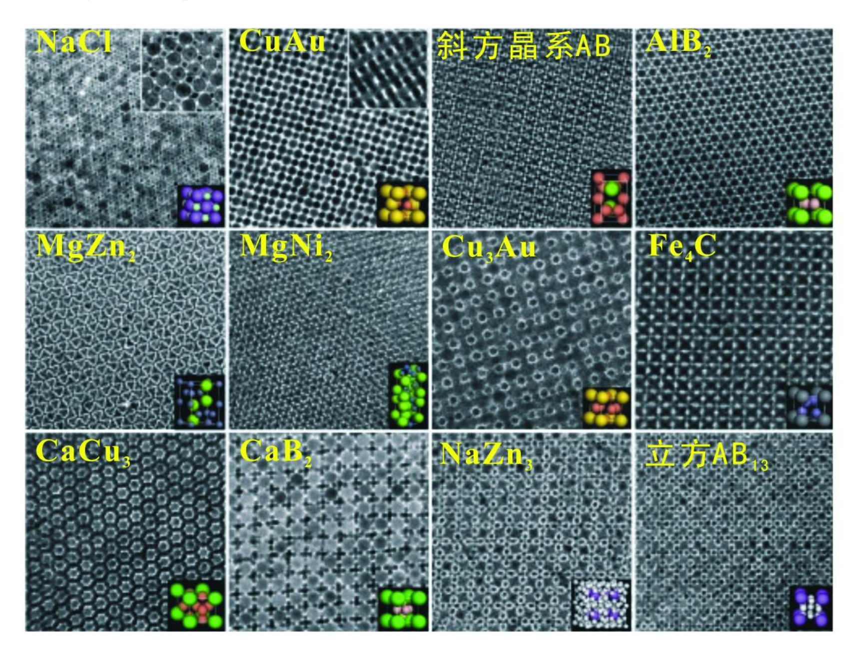


图 1　二元纳米粒子自组装形成的三维晶体结构

除了物理和化学相互作用，我们也可以借助生物特异性识别来构建纳米粒子自组装结构。例如以溶液中的 DNA 互补链作为连接剂，通过控制纳米粒子表面上 DNA 片段与溶液中互补链的相互作用强弱，进行连接组装，可以得到结构有序的三维面心立方晶体[7,8]。此外，亦可在基底表面首先设计图案化的 DNA 纳米结构，然后通过纳米粒子表面修饰的 DNA 片段与基表面的 DNA 纳米结构的特异性识别，实现在基底上位置可控地构筑具有不同结构的纳米粒子自组装[9]。

国际上纳米粒子自组装的研究工作起步于 20 世纪 90 年代中期，虽然在过去的十年中科学家取得了一系列的研究成果，但距离实现多级次程序化组装的目标仍有很大的差距，面临许多难题和挑战。

以纳米粒子为单元的多级次程序化组装的内涵为：①在空间尺度上构建结构可控的纳米粒子组装体；②在时间尺度上实现分级的纳米粒子多维多尺度自组装。其中目前的研究工作仅局限于在空间尺度上制备一维、二维或三维纳米粒子自组装。如何在时间尺度上调控自组装的次序，使得纳米粒子从简单的一维、二维和三维自组装发展到高等的多级次结构程序化组装将会是本研究领域的难点和发展方向。

此外，从功能的角度而言，生物体内的多级次自组装结构对外界环境条件的改变具有灵敏的响应性。因此，发展对外界的刺激具有响应性的纳米粒子自组装结构也会是将来重要的研究课题之一。这一研究课题的最终目标将会是设计和构筑纳米粒子自组装人工智能材料，它们具备类似于生物材料特有的自修复和自复制功能。

参考文献

[1] Kotov N A. Nanoparticle assemblies and superstructures [M]. New York: CRC Press, 2005

[2] Tang Z, Kotov N A, Giersig M. Spontaneous organization of single CdTe nanoparticles into luminescent nanowires [J]. Science, 2002, 297: 237～240

[3] Tang Z, Zhang Z, Wang Y, et al. Self-Assembly of CdTe Nanocrystals into Free-Floating Sheets [J]. Science, 2006, 314: 274～278

[4] Shevchenko E V, Talapin D V, Kotov N A, et al. Structural diversity in binary nanoparticle superlattices [J]. Nature, 2006, 439: 55～59

[5] Zeng H, Li J, Liu J P, et al. Exchange-coupled nanocomposite magnets by nanoparticle self-assembly [J]. Nature, 2002, 420: 395～398

[6] Urban J F, Shevchenko E V, Talapin D V, et al. Synergism in binary nanocrystal superlattices leads to enhanced p-type conductivity in self-assembled PbTe/Ag_2Te thin films [J]. Nature Materials, 2007, 6: 115～121

[7] Nykypanchuk D, Maye M M, Lelie D, et al. DNA-guided crystallization of colloidal nanoparticles [J]. Nature, 2008, 451: 549～552

[8] Park S Y, Lytton-Jean A K R, Lee B, et al. DNA-programmable nanoparticle crystallization [J]. Nature, 2008, 451: 553～556

[9] Sharma J, Chhabra R, Adersen C S, et al. Toward reliable gold nanoparticle patterning on self-assembled DNA nanoscaffold [J]. Journal of the American Chemical Society, 2008, 130: 7820～7821

撰稿人：唐智勇

国家纳米科学中心，zytang@nanoctr.cn

生物无机材料的仿生化学

Biomimetic Chemistry for Bioinorganic Materials

一些简单的无机矿物例如碳酸钙和磷酸钙在传统的化学和材料研究中并不受重视，但是生物体通过长期进化可以将这些简单的无机材料转变为具有复杂结构和形态的功能材料[1]。例如贝壳珍珠层是由碳酸钙为主而构成的，它是将碳酸钙晶体通过有序的排列从而在力学上获得很高的韧性，这些生物碳酸钙的韧性大约是人工合成碳酸钙粉末的3000倍[2]（图1）。又如，哺乳动物的牙釉质和骨骼尽管主要无机成分是磷酸钙，但它们的结构也源于一种高度辅助的设计系统并能够适应各种特殊类型的应力[3]，而通过实验室人们只能得到相应化合物的无序粉末。人们已经注意到，和天然生物无机材料相比，人工合成材料尽管具有完全相同的化学成分却缺乏相应的生物活性功能，其中的关键是生物矿物的形成是伴随着生命活动而进行的。生物体能够作为设计师和建筑师通过对晶体结构和排列进行调控从而赋予了无机矿物许多重要的功能[4]。自20世纪80年代以来，生物矿化作为研究生物体介入的矿物质生成的过程越来越受到重视，而生物矿化的发展对传统的材料的设计和制备也提出了全新的挑战[5]。2006年8月 *Science* 以“Chemistry：Bounding Biomineralization”为题强调生物矿化对化学学科发展带来的机遇及其重要意义[6]。如果人们能够对天然生物矿物材料形成过程中的组织结构和矿化机理有着充分认识，就可以为仿生设计与合成具有特定结构和功能的材料和器件提供理论依据。此外，模仿这种生物矿化过程还可以帮助人们设计和合成各种具有生物活性的医学材料如人工骨、人工牙，这对疾病的防治也具有十分重要的科学意义。

生物矿化的中心问题是探索生物体系对无机矿物形成过程进行控制的分子过程，其中包括对晶体成核、生长、相转换以及组装的干预和调节，随着研究的深入特别是分子生物学家的加入，目前研究已逐步从化学小分子发展到生物细胞和基因的水平。需要强调的是，在生物矿化的发展中化学家首先在这一关键问题上做出了突破性的贡献，最具代表性的就是无机化学家 Mann 在20世纪末提出并完善的有机-无机界面的分子识别理论[7]。该理论的要点是有机基质中的极性官能团可以和无机结晶离子进行识别并发生相互作用，同时有机基质以其有序结构作为模板来控制无机结晶在有机-无机界面上的发生。以碳酸钙为例，通过在化





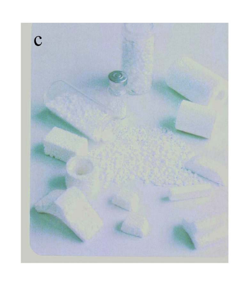
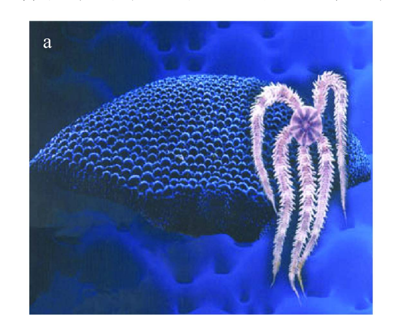


图 1　自然界中的碳酸钙矿物具有很好的力学特性（贝壳，a）和光学性质（珍珠，b），但相应的人工合成材料只能得到白色粉末且不具备生物活性功能（c）

学沉淀反应中加入各种有机添加剂可以模拟生物体中有机基质的作用，并制备出了具有特殊形貌和结构的晶体。虽然目前通过化学模拟手段得到的仿生矿物在结构或者性能上和天然生物材料相比较仍然有着很大的差距，但已经明显超越了传统的实验室合成产物，例如 Aizenberg 从生物矿物的结构-功能关系出发利用碳酸钙的球形微结构的组装体模拟了海洋生物 brittlestars 的感光系统[8]（图 2）。近年来，随着纳米技术的发展，无机纳米颗粒在生物矿化中的作用也被逐步突出。特别随着 mesocrystal（介晶）概念的提出，化学家更加强调了纳米组装过程在生物矿化中的重要地位并对生物矿物的多级结构有了新的认识[9]。人们发现生物矿化不仅仅是一个结晶生长问题，还伴随着无机纳米颗粒在生物分子控制下的有序组装这一重要过程，但是对于其中的机理人们还缺乏了解。人们也已经注意到，有机-无机的界面结构也是生物组装过程中纳米颗粒进行识别和排列调控中的关键化学问题。由于要在原子水平上精确研究界面结构和功能，化学家面临着巨大的困难和挑战。虽然目前研究物质结构的手段很多，例如 X 射线衍射、红外光谱、紫外吸收、核磁共振等，但对于界面结构，特别是微畴区域的表面结



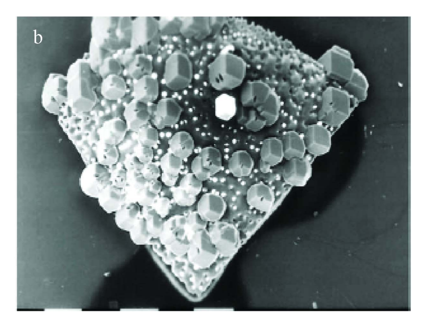


图 2　Brittlestars 上感光系统是由具有光学透镜功能的碳酸钙微球通过定向排列所构成的（a）；在生物基底上仿生定向排列的碳酸钙晶体可以用来模拟生物光学透镜（b）

构还缺乏有效的实验手段，表面拉曼、电子显微、原子力显微、掠角X射线衍射以及计算模拟等均只能部分解决问题。这样就不能真正了解有机生命分子在无机结晶和组装中的界面行为，这一因素严重地制约着人们对生物矿化的深入理解。

还应当指出的是，过去在生物矿化研究中的指导思想是一个单向的上下级关系：细胞调控基质和成矿离子而基质调控矿化。但是很多新发现的生物矿化现象并不能用这个概念来解决，例如，生物矿化调控中的时间、空间和量三者的关系。在积累大量生理性（骨和牙的形成）和病理性矿化（结石等）过程的研究结果之后，人们发现在生物矿化系统中，细胞、基质和矿物三者在它们的行为和状态方面都是相互影响的，目前对于互相调控、互为因子的机理研究不够。我们还注意到，化学在过去较长的时间里对小分子之间的反应研究得很多，这些反应都是一些相对比较快的反应和比较简单的体系。而生命矿化带给化学家的问题则是大分子参与下的有机和无机多组分相互反应，特别是这些反应都是在活体系中进行的，类型十分复杂并且很难构建模型进行模拟研究。虽然化学家对小分子之间的相互作用已经有了一系列的监测、跟踪、定性、定量以及理论计算等方法，而对这些生物体中一系列复杂体系却缺乏相应的方法和工具。总之，在生物矿化的发展中，化学家虽然研究的是一个看似简单的无机沉淀体系，却面临着一个不熟悉的领域，对于矿化机理特别是有机-无机界面调控的探索有待在理论上、实践上及相应的技术上进行更深入的扩展和变革。

参考文献

[1] Mann S. Molecular tectonics in biomineralization and biomimetic materials chemistry. Nature, 1993, 365: 499～505

[2] Falini G, Albeck S, Weiner S, Addadi L. Control of aragonite or calcite polymorphism by mollusk shell macromolecules. Science, 1996, 271: 67～69

[3] Weiner S, Wagner H D. The material bone: structure-mechanical function relations. Annu. Rev. Mater. Sci, 1998, 28: 271～298

[4] Aizenberg J, Weaver J C, Thanawala M S, Sundar V C, Morse D E, Fratzl P. Skeleton of euplectella sp.: structural hierarchy from the nanoscale to the macroscale. Science, 2005, 309: 275～278

[5] Mayer G. Rigid biological systems as models for synthetic composites. Science, 2005, 310: 1144～1147

[6] Lavine M S. Chemistry: bounding biomineralization. Science, 2006, 313: 1020

[7] Mann S, Archibald D D, Didymus J M, Douglas T, Heywood B R, Meldrum F C, Reeves N J. Crystallization at inorganic-organic interfaces: biominerals and biomimetic synthesis.

Science，1993，261：1286～1292

[8] Aizenberg J，Tkachenko A，Weiner S，Addadi L，Hendler G. Calcitic microlenses as part of the photoreceptor system in brittlestars. Nature，2001，412：819～822

[9] Cölfen H，Mann S. Higher-order organization by mesoscale self-assembly and transformation of hybrid nanostructures. Angew. Chem. Int. Ed，2003，42：2350～2365

撰稿人：唐睿康

浙江大学化学系，rtang@zju.edu.cn

超高比容量锂离子电池的纳米电极材料

Nano Electrode Material of Lithium Ion Batteries
with Super High Specific Capacity

锂离子电池具有高的比能量、低的热效应、无记忆效应等突出优点，是一种新型高能二次绿色电池，在便携式电子设备特别是移动电话、摄像机和笔记本电脑等方面显示出广阔的应用前景，并逐步向大功率系统如电动汽车、卫星以及大型储能电池等领域拓展。

锂离子电池由锂电池发展而来，锂是自然界里最轻的金属元素，又是金属元素中电势最负的一种元素（$E^{\ominus}=-3.045\ V$），因此质量能量密度最大，受到化学电源科学工作者的极大关注。1990 年日本 Sony 公司首先研制成功锂离子电池并实现商业化，使锂电池工业的发展大为改观。聚合物锂离子电池（PLIB）自 1999 年实现产业化以来，其发展速度一直快于普通液态锂离子电池，被誉为下一代锂离子电池。

商品化的锂离子电池以石墨结构的碳材料为负极，$LiCoO_2$ 为正极。充电时，正极中的锂离子从晶格中脱嵌，经过电解质到达负极表面并嵌入到石墨层间，放电时发生相反的过程。电池反应为

$$6C+LiCoO_2 \underset{放电}{\overset{充电}{\rightleftharpoons}} Li_{1-x}CoO_2+Li_xC_6$$

在充放电过程中，锂离子往复于正负极之间，所以被形象地称为“摇椅式”电池。图 1 示意了锂离子电池的工作原理。

从锂离子电池的发展来看，锂离子电池的电化学性能主要取决于所用电极材料和电解质材料的结构和性能，尤其是电极材料的选择。廉价而性能优良的正负极材料的开发一直是锂离子电池研究的重点。图 2 给出了锂二次电池中可能作为正负极材料的电压（相对于金属 Li）和容量。

正极材料作为锂离子电池的一个重要组成部分，在电池充放电过程中不仅要提供在正负极嵌锂化合物间往复嵌入/脱出所需要的锂，而且还要负担在负极材料表面形成 SEI 膜所需要的锂。因此，正极材料成为制约电池容量的关键，也是决定电池安全性能的重要因素，是阻碍高容量锂离子电池发展的瓶颈之一。目前世界上研究比较多的正极材料主要有氧化钴锂、氧化镍锂、氧化锰锂、磷酸铁锂、钒氧化物以及其他正极材料，表 1 总结了被认为有可能实用化的正极材料的

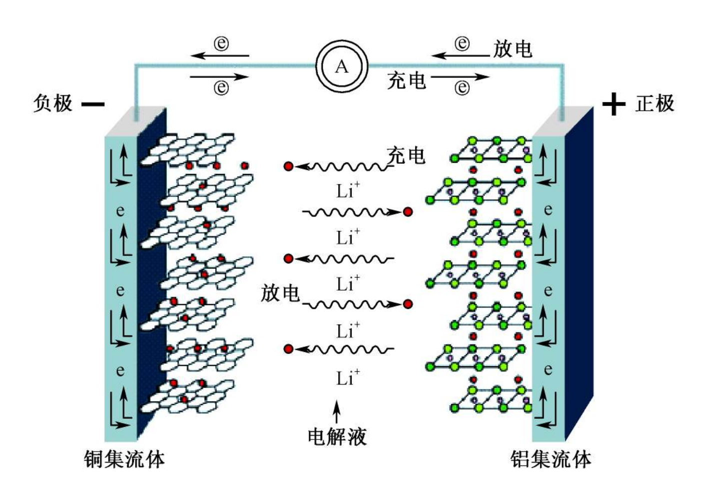


图 1　锂离子电池工作原理示意

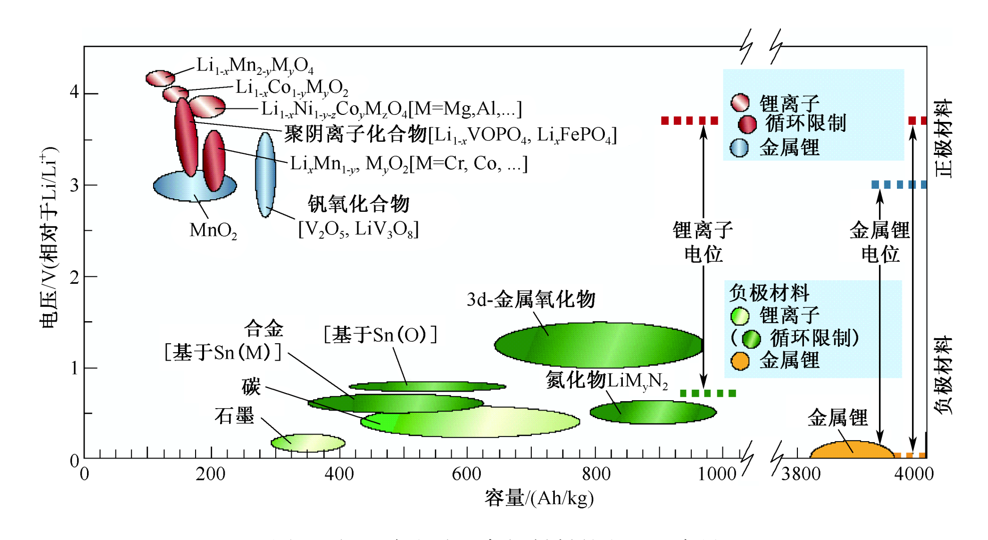


图 2　锂二次电池正负极材料的电压和容量

一些性质。

纳米材料由于特殊的微观结构，具有比表面积大，表面活性高，离子扩散路径短，蠕动性强和塑性高等特点。将纳米材料应用于锂离子电池正极材料，有可能显著提高材料的脱/嵌锂容量，延长电极的循环使用寿命，改善电极材料与电解质溶液的浸润性。下面对其进行简要介绍。

$LiCoO_2$是目前锂离子电池最常用的正极材料，理论比容量为 275 mAh/g，但实际应用中的容量往往只发挥到 50%左右。将 $LiCoO_2$用 Ni、Al 及稀土元素掺杂替代，制备成纳米级材料，可以稳定结构、提高电压和实际比容量，并能改

善其循环使用性能和高倍率充放电性能，降低成本。制备纳米 $LiCoO_2$ 的方法主要有溶胶-凝胶法、共沉淀法、熔盐分散法、喷雾干燥法、低温固相反应法等。

表 1　锂离子电池用正极材料

材料	理论容量/(Ah/kg)	实际容量/(Ah/kg)	堆积密度/(kg/L)	体积容量密度/(Ah/L)	电压/V	安全性	成本
$LiCoO_2$	275	160	5.05	808	3.7	一般	高
$LiNiO_2$	274	220	4.80	1056	3.4	差	居中
$LiMn_2O_4$	148	110	4.20	462	3.8	好	低
$LiCo_{0.2}Ni_{0.8}O_2$	274	180	4.85	873	3.4	稍差	居中
$LiMn_{0.5}Ni_{0.5}O_2$	280	160	4.70	752	3.8	好	较低
$LiFePO_4$	170	160	3.70	592	3.4	非常好	低

$LiNiO_2$ 具有与 $LiCoO_2$ 相同的结构，理论比容量为 274 mAh/g，实际可达到 180 mAh/g 以上，远高于 $LiCoO_2$，不存在过充电现象，并具有价廉、无毒等优点，成为比较有潜力代替 $LiCoO_2$ 的材料之一。但存在制备困难和结构不稳定等问题，通过优化合成条件，利用 Co、Al、Mg 等元素掺杂改性，制备的 $LiNiO_2$ 纳米材料也可以提高其比容量和循环性能。

$Li_xMn_2O_4$ 具有三维隧道结构，更适宜锂离子的脱嵌。锂锰氧化物原料丰富、成本低廉、无污染、耐过充。此外，其安全性更好，因而对电池的安全保护装置要求相对较低。从成本和安全性的角度来考虑，尖晶石结构的 $Li_xMn_2O_4$ 作为电动汽车用大型锂离子动力电池的正极材料，是最具有发展潜力的。但存在的主要问题是结构稳定性差，易形成氧缺位，使得循环性能较差。将锂锰氧化物正极材料纳米化可以改善其循环性能，抑制材料在电化学过程中的不可逆相转变，减少材料在电化学过程中的容量衰减。

$LiFePO_4$ 材料结构的动力学和热力学稳定性很高，适于大电流放电，温度越高材料的比容量越大。具有优异的循环稳定性，8000 次高倍率充放电循环，不存在安全问题，是一种非常有前途的动力电池用锂离子电池正极材料，但也存在电导率低和离子扩散性能差等缺点。通过添加电导剂，合成纳米级的 $LiFePO_4$ 是改善离子扩散性能行之有效的方法。

要实现锂离子电池的超高比容量，除了研究开发高容量新型正极材料外，关键还在于能否制备出可逆地脱/嵌锂离子的负极材料。现在作为锂离子电池负极材料主要有碳基材料、氮化物、$Li_4Ti_5O_{12}$ 等氧化物、硅基材料、锡基氧化物以及一些合金。锂离子可以嵌入到 IVA 族元素 Si、Sn 等形成金属间化合物，例如与 Sn 形成 $Li_{22}Sn_5$，容量可达 1000 mAh/g，与 Si 形成 $Li_{4.4}Si$，容量达 4200

mAh/g。如果上述材料能够应用，完全可能实现电池高能化。但该类材料存在的问题是当锂离子嵌入时体积膨胀太大，高容量化的同时必然引起大的体积膨胀，随着充放电循环进行，较大的体积膨胀导致合金粉化，电极材料容量衰减。目前提高这类材料性能的基本思路主要是：①减少活性物质的颗粒尺寸，尽管相对颗粒的体积膨胀依然严重，但降低了微粉化程度，其循环性能将会得到改善；②利用“缓冲骨架”来补偿材料的膨胀，这种缓冲行为是通过两种合金来实现的，通过能与锂合金化的相分散到不跟锂合金化的非活性相中，不跟锂合金化的非活性相缓冲和抑制活性成分的体积膨胀，形成颗粒间的导电通路，提高其循环性能。

总之，锂离子电池的发展方向就是最大程度提高锂离子电池比容量，而如何提高电极材料的比容量是关键问题。正负极材料纳米化由于能够有效降低扩散活化能等因素，是提高比容量行之有效的方法，锂离子电池材料比容量的提高必将促进锂离子电池更广阔的应用范围。

参考文献

[1] Tarascon J M，Armand M. Issues and challenges facing rechargeable lithium batteries [J]. Nature，2001，414：359～367

[2] Armand M，Tarascon J M. Building better batteries [J]. Nature，2008，451：652～657

[3] Idota Y，Kubota T，Matsufuji A，et al. Tin-based amorphous oxide：A highcapacity lithium-ion storage material [J]. Science，1997，276：1395～1397

[4] Armstrong A R，Bruce P G. Synthesis of layered $LiMnO_2$ as an electrode for rechargeable lithium batteries [J]. Nature，1996，681：499～500

[5] 黄学杰，李泓，王庆等. 纳米储锂材料和锂离子电池 [J]. 物理，2002，31：444～449

[6] 唐致远，阮艳莉. 新型锂离子电池正极材料的研究进展 [J]. 化工进展，2004，23：801～805

[7] 陈军，陶占良，袁华堂. 锂离子二次电池电极材料的研究进展 [J]. 电源技术，2007，31：946～950

[8] 尤金跨，杨勇. 锂离子电池纳米电极材料研究 [J]. 电化学，1998，4：94～100

[9] 夏永姚. 高能二次电池开发的现状和展望 [J]. 新材料产业，2003，9：16～22

[10] 任建国，王科，何向明等. 锂离子电池合金负极材料的研究进展 [J]. 化学进展，2005，17：597～603

撰稿人：陈 军

南开大学化学学院，chenabc@nankai.edu.cn

固态电极离子/电子输运过程及其耦合机理

Ionic and Electronic Transport and Their Coupling Process in Solid Electrodes

电化学能源储存与转化体系（如燃料电池，高能蓄电池等）对于全球范围内的化石能源/可再生能源的高效利用扮演着重要角色。例如在高能锂离子电池及其镍金属氢化物电池体系，电极反应过程中均包含了在固态电极体相及其表面域的离子/电子传输过程及其相互耦合的过程（如 Li^+ 与 H^+ 的传输过程）。这些基本的离子/电子传输过程及其传输机理对电池电化学性能的影响至关重要[1,2]。

例如为了进一步提高锂离子电池材料（尤其是正极材料）的比容量、比功率及其循环寿命，就需要对影响材料中离子/电子传输过程及其相互耦合的机理进行充分的了解。虽然在工程技术方面，人们已经找到一些改善材料离子/电子快速输运过程的替代技术方案（例如采用纳米颗粒材料及其碳包覆方法），但对于电极材料内部及其界面所发生的离子/电子输运过程及其耦合机理，尤其是固体材料内离子传输过程中所耦合发生的电荷传递反应过程的微观理论及其分析技术还很少有人研究，尤其是缺乏直接观察离子传输过程的实验技术。而由于大块状多晶晶体材料的不均匀性，常常导致体系研究的复杂性。近年该领域内的一个热点领域是开展纳米材料的离子/电子输运过程及其耦合机理，即发展所谓的“纳米离子学”（nanoionics）[2]，由于纳米材料的构造单元相对简单，同时易于调控，因此可以进行较好的组装和表征。尽管纳米离子学已在一些相对简单的体系内获得一些有意义的结果，但认识的水平仍很初步。

另外在近年来备受重视的有机电子材料领域（如可应有于有机显示、太阳电池与场效应管体系的导电聚合物材料），也同样普遍存在离子/电子输运过程及其耦合机理的问题[3,4]。例如在导电聚合物材料中，当（阴）离子嵌入时同时带来材料电导率、颜色及其体系的显著变化已是广泛知晓的科学事实，但是人们对材料中离子的传输过程及其离子/电子输运过程及其耦合机理认识还很初步，例如离子的传输步骤，响应（弛豫）时间，离子传导过程中所导致的聚合物链的结构变化，聚合物链段与离子的相互作用等。

概括性讲，这一难题主要包括几个方面[5,6]：①寻求合适的模型体系，发展准确描述各种固态电极材料中的离子/电子输运及其耦合过程的理论；②建立起测量与分析离子/电子输运过程及其耦合过程的实验方法（包括高时间与空间分

辨技术)；③借助理论与实验方法的进步，发展高性能的储能及其转化、传感器器件等。

总之，准确认识固态电极（材料）的离子/电子输运过程及其耦合机理，尤其是离子化合物中离子/电子输运过程及其耦合机理对于发展新型功能材料，调控材料的电磁学性能具有重要的理论与实际意义。这一难题涉及的领域包括物理、化学及其材料科学等，它的解决也注定需要多学科人员的密切交流与合作。

参考文献

[1] Armand M, Tarascon J M. Building better batteries. Nature, 2008, 451: 652

[2] Maier J. Nanoionics: Ion transport and electrochemical storage in confined systems. Nature Materials, 2005, 4: 805

[3] Forrest S R, Thompson M E. Introduction: Organic electronics and optoelectronics. Chem. Rev., 2007, 107: 923

[4] Leger J M. Organic electronics, the ions have it. Advanced Materials, 2008, 20: 837

[5] Arico A S, Bruce P G, Scrosati B, Tarascon J M, Van Schalkwijk. Nanostructured materials for advanced energy conversion and storage devices. Nature Materials, 2005, 4: 366

[6] Maier J. Physical chemistry of ionic materials: Ions and electrons in solids. New York: Wiley & Sons Press, 2004

撰稿人：杨　勇

厦门大学化学化工学院，yyang@xmu.edu.cn

燃料电池新型质子交换膜

Novel Proton Exchange Membranes for Fuel Cells

为了解决经济发展与能源短缺、环境污染之间日益加剧的矛盾，开发清洁、高效、可持续发展的新能源和可再生能源技术已十分紧迫。氢能因燃烧热值高、污染小、资源丰富而成为最重要的新能源之一，燃料电池（fuel cell）是目前氢能利用的最有效手段。燃料电池直接将化学能转化为电能，具有效率高、污染小、可靠性高及易维护等诸多优点，被誉为是继水力、火力和核能之后的第四代发电装置。根据使用的电解质不同，燃料电池可分为多种。质子交换膜燃料电池（proton exchange membrane fuel cell，PEMFC）技术是目前世界上最成熟的一种能将氢气与空气中的氧气化合成洁净水并释放出电能的技术，其工作原理如图 1所示。

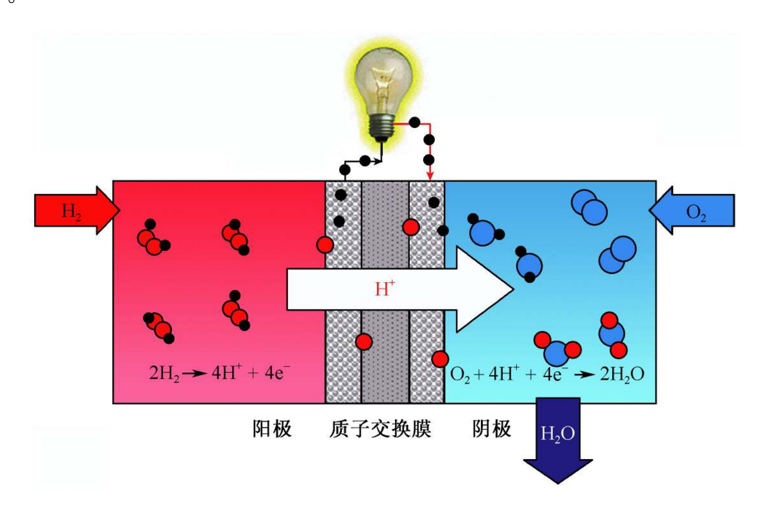


图 1　PEMFC 工作原理示意图

PEMFC 主体由膜电极（membrane electrode assembly，MEA）、集流板和冷却板等组成。氢气通过管道或导气板到达阳极，在阳极催化剂作用下，氢分子解离为带正电的氢离子（即质子）并释放出带负电的电子，电极反应为 $2H_2 \longrightarrow 4H^+ + 4e^-$。氢离子穿过电解质（质子交换膜）到达阴极，电子则通过外电路到达阴极。电子在外电路形成电流，通过适当连接可向负载输出电能。在电池另一

端，氧气（或空气）通过管道或导气板到达阴极，在阴极催化剂作用下，氧与氢离子及电子发生反应生成水，电极反应为 $O_2+4H^++4e^- \longrightarrow 2H_2O$。质子交换膜燃料电池具有工作温度低、启动速度快、比功率高、结构简单、操作方便等优点，被公认为是电动汽车、固定发电站等的首选电源。

在燃料电池内部，质子交换膜作为电解质，为质子的迁移和输送提供通道，使得质子经过膜从阳极到达阴极，与外电路的电子转移构成回路，向外界提供电流，因此质子交换膜的性能对燃料电池的性能起着非常重要的作用，它的好坏直接影响电池的使用寿命。有实用价值的质子交换膜应具备以下特点：①气体渗透性低，以起到阻隔燃料和氧化剂的作用；②良好的化学稳定性，如耐酸碱性、耐氧化性等，以保证电池的工作寿命；③高的质子传导性能，以保证在高的电流密度下，膜的欧姆电阻降低，提高电池效率；④热稳定性好，以承受在电池加工和运行中不均匀的热量冲击；⑤干湿转换性能良好，电池在加工过程中会使膜失去水分，而在电池的运行过程中为了获得最大的质子传导率，质子交换膜要在全湿状态下工作，因此要求膜的尺寸稳定性、含水量等具有很好的干湿转换性；⑥具有一定的机械强度和好的可塑性，可加工性好，满足大规模生产的要求；⑦适当的价格/性能比。

燃料电池主要有两种薄膜材料：一种是 DuPont（杜邦）公司开发的碳氟聚合物（fluorocarbon）；另一种是 PolyFuel、SRI 和 Honda 等公司开发的碳氢薄膜（hydrocarbon）。目前广泛使用的美国 DuPont 公司的 Nafion 膜、美国 Dow 化学公司的 Dow 膜、日本 Asahi 公司的 Aciplex 膜及日本 Asahi Glass 公司的 Flemion 膜等。它们都为氟系高分子薄膜，不同的是膜的侧链和膜电阻，最常用的质子交换膜仍然是杜邦公司的 Nafion 膜。如果采用上述膜，膜费用约占燃料电池总成本的 20%～30%，此外，用在直接甲醇燃料电池中的全氟磺酸膜还存在严重缺陷（甲醇渗透），因此有必要开发新的质子交换膜。开发比现有全氟磺酸膜更便宜的膜材料一直是人们关注的难点问题之一。

目前对 PEMFC 质子交换膜的研究较多，主要集中在以下两个方面：一是采用将 Nafion 树脂与其他非氟化材料结合制备复合膜或共混膜的方法，减少全氟树脂的用量；二是开发新型抗氧化性强、低成本的非氟质子交换膜材料。例如，基于 PolyFuel 的碳氢聚合物膜，薄膜厚 20 μm，70℃时燃料电池功率峰值为 45 W，体积只有 110 cm^3，能量密度大于 400 W/L。因为聚合物的化学亲和性低，加工过程中可形成功能块，使制造更为方便。它可以在更高温度下工作，其寿命比全氟化合物膜产品长 50%，同时功率输出增加 10%～15%，并且能在低湿或无湿环境下运行；此外，这种膜的成本只有全氟化合物膜的一半。这是燃料电池领域的一项重要突破，Honda 公司最新的 FCX 燃料电池车使用了这一产品。非氟质子交换膜一个最主要的技术困难是膜的降解。

制备复合膜或共混膜的方法，包括采用有机/无机纳米材料制备复合质子交换膜，依靠纳米颗粒尺寸小和比表面积大的特点提高复合膜的保水能力，从而达到扩大质子交换膜燃料电池工作温度范围的目的；对质子交换膜的骨架材料进行改进，针对目前最常用的 Nafion 膜的缺点，或在 Nafion 膜基础上改进，或另选用新型骨架材料；采用低挥发性的溶剂取代水作质子受体，如以磷酸、咪唑、吡唑、丁基甲基四氟硼酸等作为溶剂的质子交换膜；对膜的内部结构进行调整，特别是其中的微孔，以使成膜方便，降低膜表面的亲水性，从而使膜的甲醇渗透率降低，并解决催化剂中毒的问题。另外，除了这些改进，现有的许多研究都或多或少地采用了纳米技术，使材料更小，性能更佳。

各国研究者均采用不同的方法改善膜的性能，如质子传导率、甲醇渗透率等，在某些方面取得了一定的进展，但其综合性能仍不如传统的全氟磺酸膜，且制备工艺尚不成熟，无法商品化。

研究适合高温条件运行的质子交换膜仍是亟待突破的难题，解决直接甲醇燃料电池中质子交换膜甲醇渗透的问题，也是质子交换膜研究的一个热点。如何能综合各种方法的优势，取长补短是解决问题的关键。随着各国研究工作的不断开展进步，相信在不久的将来，一种价格低廉、质子传导率高、热稳定性好且甲醇渗透率低的质子交换膜将取代传统的全氟磺酸膜，实际应用于质子交换膜燃料电池中，使质子交换膜燃料电池在能源应用领域得到推广使用，造福于人类。

参考文献

[1] Schiermeier Q. Hydrogen hopes [J]. Nature, 2007, 449: 110～111

[2] 衣宝廉. 燃料电池——原理·技术·应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003

[3] Kerres J A. Development of ionomer membranes for fuel cells [J]. J. Membrane Sci., 2001, 185: 3～27

[4] Malhotra S, Datta R. Membrane-supported nonvolatile acidic electrolytes allow higher temperature operation of proton-exchange membrane fuel cells [J]. J. Electrochem Soc., 1997, 144 (2): L23～L26

[5] Savinell R, Yeager E, Tryk D, et al. A polymer electrolyte for operation at temperatures up to 200℃ [J]. J Electrochem Soc., 1994, 141 (4): L46～L48

[6] Dimitrova P, Friedrich K A, Stimming U, Vogt B. Modified nafion®-based membranes for use in direct methanol fuel cells [J]. Solid State Ionics, 2002, 150: 115～122

[7] Haile S M, Botsen D A, Chisholm C R I, Merle R B. Solid acids as fuel cell electrolytes [J]. Nature, 2001, 410: 910～913

[8] 邢丹敏, 刘永浩, 衣宝廉. 燃料电池用质子交换膜的研究现状 [J]. 电池, 2005, 35: 312～314

[9] 索进平, 崔崑, 钱晓良, 肖建中. 无机-有机共聚复合质子交换膜的制作方法: 中国,

200410012912.7 [P]. 2004-03-27
[10] 谢晓峰，徐景明，毛宗强. 改性磺酸侧基聚苯并咪唑质子交换膜的制备方法：中国，200410039114.3 [P]. 2004-02-06

撰稿人：刘孟峰
南开大学化学学院，smnf@mail.nankai.edu.cn

能源转换中的非铂催化剂

Non-Platinum Catalysts in Energy Conversion

铂金属及其合金具有很高的化学稳定性和催化活性，是燃料电池、石油催化重整，以及汽车尾气净化等领域广泛使用的催化剂。由于铂的资源非常匮乏［在地壳中的丰度仅约 5 ppb（1 ppb 为 10 亿分之一）］、价格高昂，寻求非铂催化剂一直是重大的关键问题。但是，目前还未发现催化性能与铂催化剂相当或更优、价格更便宜、资源更丰富的催化剂。以低温燃料电池（图 1）为例[1]，所涉及的氧气的电化学还原，氢气或甲醇等分子的电化学氧化都需要在铂及其合金的催化下进行。

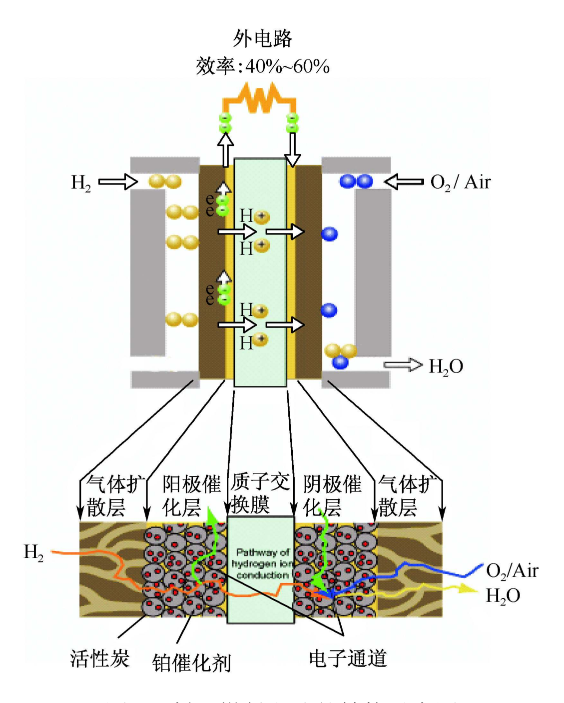


图 1　低温燃料电池的结构示意图

大量使用铂催化剂导致低温燃料电池的价格变得非常昂贵，这成为其商业化的瓶颈。当前主要致力于通过增加分散度（即减小催化剂尺寸）、改变催化剂的组成和表面结构、优化载体结构等，以增强铂催化剂的活性、提高其稳定性和减

少铂的用量等等。但是，这些努力仍无法从根本上解决问题[2,3]。即使采用较先进的制作工艺，燃料电池每提供1 kW的功率，仍需消耗0.5～0.8 g铂，即每辆燃料电池汽车需要～50 g铂。全世界（～6亿辆）即使只有5%的汽车采用燃料电池驱动，就需要1500吨的铂，而铂的年产量还不到100吨（铂还有其他重要用途，如汽车尾气净化、石油催化重整、大量首饰的打造等）。此外，燃料电池还要求催化剂在强酸性、强氧化性的环境下具有很高的稳定性和很好的导电性。除了金属铂，其他材料很难同时满足这些苛刻的条件。在燃料电池150多年的发展历史过程中，尚未发现比铂更好、完全可以替代铂的催化剂。

现阶段主要从以下三个方面探索非铂催化剂：①开发酸性介质中稳定的非贵金属催化剂。例如对于氧还原，Fe和Co等过渡金属的大环（如酞菁、卟啉等）化合物、半导体过渡金属原子簇合物（如MoRuSe等）、过渡金属（如钨、钼、钽等）的碳化物和氮化物、钨青铜、金属掺杂的导电聚合物等都表现出一定的催化活性[4～7]。但这些非铂催化剂无论是催化活性、稳定性还是使用寿命都与铂存在着巨大差距。目前，对于酸性介质中的甲醇等有机小分子的电氧化，铂族贵金属仍然是唯一的催化剂材料；②开发比铂便宜的其他贵金属催化剂。铂族金属中，钯和钌的价格相对较低，也具有良好的催化性能和稳定性。近几年来，钯基和钌基电催化剂也引起了广泛关注，可用于甲酸氧化、氧还原等反应[8,9]。但这些贵金属同样具有资源短缺、价格昂贵的缺点，无法从根本上解决问题；③制备阴离子交换膜，降低空气中的CO_2与碱反应生成碳酸盐的影响，开发碱性燃料电池[10]。在碱性介质中，上述的燃料电池反应更容易进行，金属腐蚀速率显著降低，催化剂的选择范围显著增宽，可以采用催化活性较低的镍、银等作为催化剂。但现阶段可用于燃料电池的阴离子交换膜的开发还处于起步阶段，与全氟磺酸质子交换膜（如Nafion）相比，其离子传导性能和稳定性还有较大差距。

高性能非铂催化剂这个挑战性的难题的解决不仅需要基础科学原理的重大突破，也涉及技术领域的原始性创新，迫切需要综合表面科学、电化学、催化、材料合成、化学工程，以及理论计算等学科的新技术、新方法开展跨学科的研究。

参考文献

[1] 衣宝廉. 燃料电池——原理·技术·应用［M］. 北京：化学工业出版社，2003

[2] Tian N，Zhou Z Y，Sun S G，Ding Y，Wang Z L. Synthesis of tetrahexahedral platinum nanocrystals with high-index facets and high electro-oxidation activity［J］. Science，2007，316：732～735

[3] Zhang J，Sasaki K，Sutter E，Adzic R R. Stabilization of platinum oxygen-reduction electrocatalysts using gold clusters［J］. Science，2007，315：220～222

[4] Alonso-Vante N，Tributsch H. Energy conversion catalysis using semiconducting transition metal cluster compounds［J］. Nature，1986，323：431～432

[5] Wang B. Recent development of non-platinum catalysts for oxygen reduction reaction [J]. J. Power Sources, 2005, 152: 1～15

[6] Bashyam R, Zelenay P. A class of non-precious metal composite catalysts for fuel cells [J]. Nature, 2006, 443: 63～66

[7] Winther-Jensen B, Winther-Jensen O, Forsyth M, Macfarlane D R. High rates of oxygen reduction over a vapor phase-olymerized PEDOT electrode [J]. Science, 2008, 321: 671～674

[8] Suo Y G, Zhuang L, Lu J T. First-principle considerations in the design of Pd-alloy catalysts for oxygen reduction [J]. Angew. Chem. int. Ed., 2007, 46: 2862～2864

[9] Cao D X, Wieckowski A, Inukai J, et al. Oxygen reduction reaction on ruthenium and rhodium nanoparticles modified with selenium and sulfur [J]. J. Electrochem. Soc., 2006, 153: A869～A874

[10] Varcoe J R, Slade R C T, Lam H Y E. An alkaline polymer electrochemical interface: a breakthrough in application of alkaline anion-exchange membranes in fuel cells [J]. Chem. Commun., 2006, 1428～1429

撰稿人：孙世刚　周志有　田　娜

厦门大学固体表面物理化学国家重点实验室，sgsun@xmu.edu.cn

新型染料敏化太阳能电池

Novel Dye-Sensitized Solar Cells

能源短缺和环境污染愈来愈制约着未来社会的可持续发展，太阳能等可再生能源技术代表了清洁能源的发展方向。作为具有完全可持续发展特征的太阳能光伏发电产业正逐渐进入人类能源结构，并将成为未来基础能源的重要组成部分。制约太阳能电池走向市场的主要瓶颈是其过高的价格，解决这一问题的有效途径有以下两个方面，一是进一步发展新工艺、新技术，降低传统硅基太阳能电池的成本；二是开发新型太阳能电池。具有低成本、较高光电转化效率的染料敏化太阳电池能是未来光伏发电的一种重要选择。

染料敏化太阳电池（dye-sensitized solar cells，DSSCs）主要是模仿光合作用原理，研制出来的一种新型太阳电池，具有原材料丰富、成本低、工艺技术相对简单，适于大面积工业化生产等优势。材料和生产工艺基本上都是无毒、无污染的，部分材料可以得到充分的回收，对保护人类环境具有重要意义。DSSCs主要由镀有透明导电膜的玻璃基底、纳米多孔半导体薄膜、染料敏化剂、氧化还原电解质、对电极等几部分组成，其工作原理如图 1 所示。

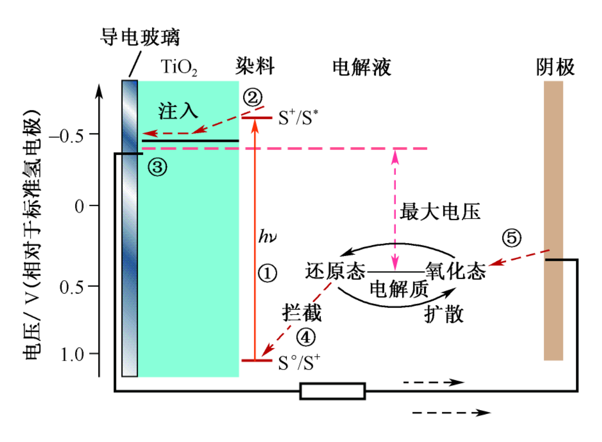


图 1　DSSCs 工作原理示意图

染料分子吸收太阳光后从基态跃迁到激发态（过程①），激发态染料的电子迅速注入到纳米半导体的导带中（过程②），随后扩散至导电基底（过程③），经外回路转移至对电极，处于氧化态的染料被还原态的电解质还原再生（过程④），

氧化态的电解质在对电极接受电子被还原（过程⑤），从而完成了电子输运的一个循环过程。

1991 年，瑞士洛桑高等理工学院（EPFL）M. Grätzel 教授领导的研究小组在 *Nature* 上发表了关于染料敏化纳米晶体太阳能电池的文章，以较低的成本得到了大于 7%的光电转化效率，为利用太阳能提供了一条新的途径。1997 年，DSSCs 的光电转换效率达到了 10%～11%，短路电流达到 18 mA/cm^2，开路电压达到 720 mV；1998 年，采用固体有机空穴传输材料替代液体电解质的全固态 DSSCs 研制成功，其单色光电转换效率达到 33%，从而引起了全世界的关注。自该技术取得突破以来，立即受到国际上广泛关注和重视，欧、美、日等发达国家投入大量资金研发。目前，DSSCs 实验室小面积光电转化效率已能稳定在 10%以上，寿命能达 15～20 年，且其制造成本仅为硅太阳能电池的 1/10～1/5。

DSSCs 虽然具有很多优点，但由于这种新型太阳能电池发展的时间还比较短，要想达到产业化阶段，目前还存在着很多难点问题。主要包括：

第一，光电转换效率不高。自 Grätzel 发明 DSSCs 以来，经过各国研究者的努力，目前一般可达到 7%～8%的光电转换效率，而要想进一步提高其光电转换效率，还需付出很大努力。

第二，高效敏化染料的合成。敏化剂染料分子相当于叶绿体中的叶绿素，起着吸收太阳光光子的作用。用于 DSSCs 的理想染料敏化剂需要具有宽的光谱响应范围、高的量子效率、高的稳定性和足够高的氧化还原电势等特性。无机类的染料敏化剂主要集中在钌类金属多吡啶配合物、金属卟啉等，其成本受稀有金属钌价格的制约。纯有机染料不含中心金属离子，其种类繁多，吸光系数高，成本低，且电池循环容易操作。近年来，基于纯有机染料 DSSCs 发展较快，如香豆素系列衍生物染料、二氢吲哚类染料、酞菁类染料、三苯胺类染料等，但纯有机染料 DSSCs 的光电转换效率和总光电能量转换率较低。开发高效纯有机染料是降低 DSSCs 成本、提高光谱响应范围的有效手段，明确染料分子的光电化学反应机理，研究和改善分子结构，提高电荷分离效率，通过染料的设计与合成，使染料具有更优异的吸收性能和光谱吸收范围，是当前 DSSCs 研究的重点之一。

第三，使用固态或准固态电解质。电解质分为液态、固态或准固态电解质三大类。目前高效率的 DSSCs 都是基于液体电解质来实现的，这主要是由于液体电解质具有扩散速率快、光电转换效率高、组成成分易于调节、对纳米多孔膜渗透性好等优点。但此类电解质又存在着严重缺陷，主要表现在有机溶剂易挥发、电解质易泄漏，从而导致电池难于封装、长期稳定性差，缩短了电池的寿命。液体电解质的替代物研究已经成为纳米晶染料敏化太阳能电池的重点课题，近年来，用于 DSSCs 的固态及准固态电解质研究十分活跃。准固态电解质主要是在基于有机溶剂或离子液体的液态电解质中加入胶凝剂形成凝胶体系，从而增强体

系的稳定性；固态电解质研究得较多的是有机空穴传输材料和无机 p 型半导体材料。如何改善固态或准固态电解质材料与纳米多孔膜的接触，降低固态或准固态电解质材料自身的电阻，提高空穴传输的速率及固态电解质太阳电池的光电转换效率等许多问题尚需进一步深入研究。

第四，长期稳定性不佳。DSSCs 作为能够在户外使用的太阳光发电设备，除了光电转换效率之外，一个非常重要的指标是长期稳定性。DSSCs 一般使用由有机溶剂和含有 I^-/I_3^- 氧化还原对构成的液体电解质，这是损害稳定性的主要原因。高温下漏液、溶剂的蒸发、由溶液的热膨胀而引起的封装材料及多孔 TiO_2 膜的剥离、对电极上 Pt 胶粒的脱落等等都会对 DSSCs 稳定性造成破坏性影响。另一方面，使用的液体电解质可能会电化学分解，破坏绝缘而引起短路以及非可逆光电化学反应等都会破坏其稳定性。如何解决 DSSCs 的这些不利因素，也需要进一步研究。

第五，抑制背反应。在完成电子输运的循环过程中，也伴随着两个背反应：注入到 TiO_2 导带中的电子会与氧化态染料或电解质中的电子受体发生复合反应。如何强化电子输运循环过程的各步反应，同时抑制电荷复合背反应，是当前 DSSCs 研究工作的一个重点。

总之，充分开发利用太阳能，已成为世界各国政府可持续发展能源的战略决策。染料敏化太阳电池以其成本低廉、制作工艺简单、电池制备能耗低、便于大规模连续生产、环境友好等优势赢得了人们的广泛重视，被认为是新型太阳电池中最有力的竞争者之一。目前，新型染料敏化太阳能电池在国内外均处于开发研究阶段，尚未正式产业化。研究长寿命、高稳定性的 DSSCs 是一个十分迫切的问题。通过优化设计染料敏化太阳电池的纳晶多孔薄膜、染料、电解质和对电极四个部分，进一步优化准固态或固态电解质的结构组成和填充工艺，深入研究电池放大的工艺和大面积重复性的方法，相信在未来几年内，人们在新型染料敏化太阳能电池的道路上会向前迈出更坚实的一步。

参 考 文 献

[1] O'Regan B, Grätzel M. A low-cost, high-efficiency solar cell based on dye-sensitized colloidal TiO_2 films [J]. Nature, 1991, 353: 737～740

[2] Bach U, Lupo D, Comte P, et al. Solid-state dye-sensitized mesoporous TiO_2 solar cells with high photon-to-electron conversion efficiencies [J]. Nature, 1998, 395: 583～585

[3] 戴松元，史成武，翁坚等. 染料敏化纳米薄膜太阳电池最新研究和产业化前景 [J]. 太阳能学报，2005，26：121～126

[4] Gao F F, Wang Y, Zhang J, et al. A new heteroleptic ruthenium sensitizer enhances the absorptivity of mesoporous titania film for a high efficiency dye-sensitized solar cell [J]. Chem. Commun., 2008, 2635～2637

[5] 郭力，戴松元，王孔嘉等. P(VDF-HFP) 基凝胶电解质染料敏化纳米 TiO_2 薄膜太阳电池 [J]. 高等学校化学学报，2005，26：1934～1937

[6] Nazeeruddin M K, Kay A, Rodicio I, et al. Conversion of light to electricity by *cis*-X_2 bis (2, 2′-bipyridyl-4, 4′-dicarboxylate) ruthenium (II) charge-transfer sensitizers ($X=Cl^-$, Br^-, I^-, CN^-, SCN^-) on nanocrystalline TiO_2 electrodes [J]. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115: 6382～6390

[7] Meng Q B, Takahashi K, Zhang X T, et al. Fabrication of an efficient solid-state dye-sensitized solar cell [J]. Langmuir, 2003, 19: 3572～3574

[8] 王孔嘉，戴松元. 染料敏化太阳电池及其进展 [J]. 物理，2007，36：853～861

[9] Wang P, Zakeeruddin S M, Muser J E, et al. A stable quasi-solid-state dye-sensitized solar cell with an amphiphilic ruthenium sensitizer and polymer gel electrolyte [J]. Nature Mater., 2003, 2: 402～407

[10] Ito S, Zakeeruddin S M, Humphry-Baker R, et al. High-efficiency organic-dye-sensitized solar cells controlled by nanocrystalline-TiO_2 electrode thickness [J]. Adv. Mater., 2006, 18: 1202～1205

撰稿人：陶占良

南开大学新能源材料化学研究所，taozhl@nankai.edu.cn

由二氧化硅化学法一步制备高纯硅

Preparation Silicon from Silica by an One-Step Chemical Method

传说中有人会“点石成金术”，石头被他的手指一点就变成了黄金。聪明的人不想得到他点出的那几块金子，而想要学会他的点石成金的法术，因为会了法术，就可以自己把石头都变成黄金。由二氧化硅化学法一步制备高纯硅的技术，对于化学家来说，就像是现代的“点石成金术”。

高纯度的硅单质（Si，silicon），即高纯硅，可以说是当今世界最重要材料的之一。高纯硅是电子信息产业的材料基础，而电子信息产业是现代科技水平的标志之一。高纯硅也是太阳能电池产业的最重要的材料[1]。太阳能电池发电可能成为未来解决能源问题、环境问题的主要方式，具有极其重要的意义。因此说高纯硅像金子般有价值，并不是无稽之谈。而在自然界中并不存在硅单质这种材料，更别说高纯度的硅单质了。因此需要人们制造。而想得到高纯硅，最直接的途径是由二氧化硅制造。

地壳中含量最多的两种元素就是氧和硅。二氧化硅（SiO_2）就是由这两种元素构成的一种化合物。二氧化硅是石英、硅石的主要化学成分，在自然中分布极其广泛、储量极其大。倘若我们分析沙子的化学成分，就会发现是有很高含量的二氧化硅。因此把石英、硅石甚至沙子变成硅这种“黑金”的方法，就正如传说中的点石成金。这也就是为什么这个课题如此让人向往。而想要实现点石成金，对于化学家们却是一个巨大的挑战。

当前得到高纯硅的方法，是一个非常复杂的过程。首先在1700℃高温下用焦炭（主要化学成分为碳，C）冶炼二氧化硅[2]，得到一定纯度的单质硅（含量99%左右，但还远不够纯度要求）。再以此单质硅（称为冶金硅或粗硅）为原料，经过化学反应，生成三氯氢硅；三氯氢硅经过多次纯化，再被加热分解成为颗粒状的硅；把颗粒加热到1400℃以上熔化成液态硅，再凝固为大块（多晶）或者提拉成棒（单晶）[3]，这才成为可以应用的高纯硅。这样的方法，不仅步骤多、过程复杂，而且控制难度高、能耗高、对环境污染也多。随着社会需求增加，尤其是太阳能产业的飞速发展，甚至使用这种方法去生产，制得的高纯硅也越来越不能满足需要量[4]，因此迫切需要更高效、清洁、低能耗的制备高纯硅方法。

近年化学家们找到了一个突破口。2003年日本科学家[5]、2004年我国科学

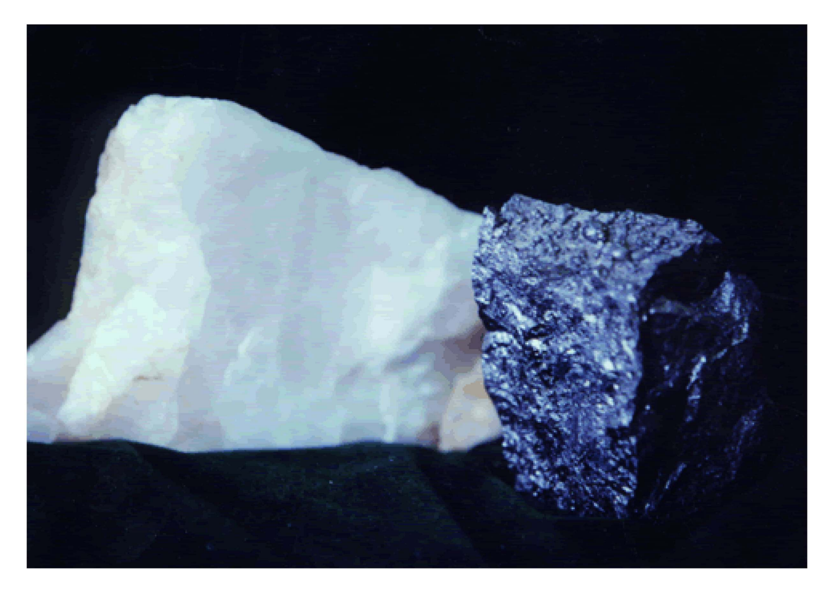


图 1　硅石（左）与硅（右）示意图

图片来自新华网(http://www.jl.xinhuanet.com/main/2001005/fusong/fusong _ index.files/o-31.gif)

家[6]报道了令人振奋的消息：他们发现二氧化硅在中高温（850℃）熔盐中可以被电解而得到硅。这个发现开辟了化学法一步制备硅的制备高纯硅的可能的新方向。这种方法只经过简单的一步电化学反应，在更低的温度下，就由二氧化硅原料得到了硅。在 850℃的熔融氯化钙中，插入两个材料为耐高温惰性金属的电极。二氧化硅颗粒或片经金属丝缠绕固定在阴极上。在两个电极上加以一定的电压后，二氧化硅得到电子生成硅在阴极上。二氧化硅上的氧成为离子经熔盐传导至阳极变成氧气放出。这一方法不仅制备条件要求降低，而且更容易控制，能耗小，污染少。熔盐电化学是一种具有非常广的工业应用历史的方法，因此也具有相当程度的实用可能。

这个方法令人惊奇之处在于使绝缘体发生了电解。能被电解的材料要能够导电才能传输电子，于是人们常识性地认为导体、至少是半导体才可以发生电解反应。但二氧化硅是典型的绝缘体，怎么会发生呢？科学家们发现，在二氧化硅-金属-熔盐这个体系中，在二氧化硅表面上那些同时与导体和电解液接触的小区域，实际上就能够满足导电的条件。如这样的一个物理模型：当材料的某一点与导体接触，就可以让导体传输电子到其上；当这个点又同时接触着熔盐，就可以与熔盐再转移电子，于是就通过导体-材料“点”-熔盐发生了反应。从而能够导电，发生电解反应。绝缘材料这样的导电区域，在几何学上理解，是一个空间与两个其他空间都相连的区域，即三个立体区域共同相交的区域，因此只能是点或者线形态。而在这样的温度下，硅是导体，具有导电性；反应得到的硅与未反应

的二氧化硅又成了新的交界面，从而使反应的线状区域不断向二氧化硅内部推移，从而使二氧化硅的材料整体都发生了反应变成了硅。这就实现了“绝缘体被电解”的令人惊奇的现象，也打破了人们长久以来的认识误区，证明了在合适的条件下绝缘体也是可以导电而被电解的。

然而这只是迈向点石成金梦想的第一步。要获得高纯度，即要达到99.9999%[2]以上的硅，控制杂质是关键，也是最核心的难点。工业上得到的二氧化硅原料，纯度可以达到98%～99.5%[2]，但是距离“六个九”的高纯度仍有相当的距离。因此还要在制备过程中阻碍原料中的杂质进入硅中，或者通过简单的过程得以纯化。原理上讲，结晶过程和电化学制备过程都有纯化的作用。但是如何把基本原理应用在这个反应过程，并不是一个简单的问题。还需要对过程的机理有更深入的认识。这也是对电化学、材料科学和熔盐、冶金等技术领域的挑战。除此之外，要能够实际应用还要考虑到大规模应用相应的设计、操作等问题。当前国际上化学家们正在对这一系列难题发起攻关，使通过化学方法直接从二氧化硅高效、廉价、清洁的制备高纯硅的“现代点石成金术”早日被人们掌握，从而为人类的科技发展，解决能源问题作出贡献。

参考文献

[1] Goetzberger A，Hebling C. Photovoltaic materials，past，present，future [J]. Solar Energy Materials & Solar Cells，2000，62：119～137

[2] Sakaguch Y，Ishizaki M，Kawahara T，et al. Production of high purity silicon by carbothermic reduction of silica using AC-arc furnace with heated shaft [J]. ISIJ International，1992，32 (5)：643～649

[3] 何凯. 硅石制备晶体硅 [J]. 中国非金属矿工业导刊，2005，51：48～50

[4] Ma W，Ogura M，Takahashi H，et al. Preparation of solar grade silicon from optical fibers wastes with thermal plasmas [J]. Solar Energy Materials & Solar Cells，2004，81：477～483

[5] Nohira T，Yasuda K，Ito Y. Pinpoint and bulk electrochemical reduction of insulating silicon dioxide to silicon [J]. Nature Materials，2003，2：397～401

[6] Jin X，Gao P，Chen G Z，et al. Electrochemical preparation of silicon and its alloys from solid oxides in molten calcium chloride [J]. Angewandte Chemie International Edition，2004，43：733～736

撰稿人：肇　极　李　灿

中国科学院大连化学物理研究所，jzhao@dicp.ac.cn

氢的安全高效储存

Hydrogen Storage with High Safety and Efficiency

随着工业的发展和人们物质生活水平的提高，对能源的需求也与日俱增。目前人们使用的能源主要来自化石燃料（如煤、石油和天然气等），而使用化石燃料对环境的污染很严重，再加上其储量有限，所以寻找可再生的绿色能源迫在眉睫。氢能作为一种储量丰富、来源广泛、能量密度高、清洁的绿色能源，已引起人们的广泛关注。氢能的开发和利用也引起了许多国家的高度重视，许多国家以期在21世纪中叶进入“氢能经济”（hydrogen economy）时代。

氢能是一种二次能源，其开发和利用需要解决氢的制取、储存和利用三个问题。氢在通常条件下以气态形式存在，且易燃、易爆、易扩散，这就使得人们在实际应用中要优先考虑氢储存和运输中的安全、高效和无泄漏损失，因此，氢的规模储运是现阶段氢能应用的瓶颈。以满足燃料电池汽车为例，在室温至100℃范围内，质量储氢密度不低于6.5%，体积储氢密度不低于62 kg/m^3是储氢的应用目标。研究开发氢的高容量安全存储方式，成为当前的研究难点之一。图1给出了目前所采用和正在研究的储氢材料的质量储氢密度和体积储氢密度，从中看出，除液氢储存外，还没有其他技术能满足上述要求。

根据氢的气体特性，其储存方式可分为物理法和化学法两大类。物理法主要有：低温液态储氢、高压压缩储氢、新型碳材料储氢、类石墨结构纳米管储氢、金属有机框架材料储氢等；化学法主要有：金属氢化物储氢、配位氢化物储氢、有机液态氢化物储氢等。目前采用的储氢方式主要有4种：高压储氢、液化储氢、金属氢化物储氢及吸附储氢。

高压储氢方式的最大优点是操作方便、能耗小，但同时也存在不安全和对储氢罐强度要求较高的缺点。另外，储氢罐成本高、储氢能量密度低，无法满足许多实际应用需要。若仅从质量和体积上考虑，液化储氢是一种极为理想的储存方式。但液化储氢面临两大技术难题：一是氢液化能耗大，约占液化氢能的30%；二是对储氢罐的绝热性能要求极高。

把氢以金属氢化物的形式储存在合金中，是近30年来新发展的技术。金属氢化物中的氢以原子状态储存于合金中，重新释放出来时经历扩散、相变、化合等过程。这些过程受热效应与速度的制约，因此，金属氢化物储氢比液氢和高压氢安全，并且有很高的储存容量。表1列出了一些金属氢化物的储氢能力，从中

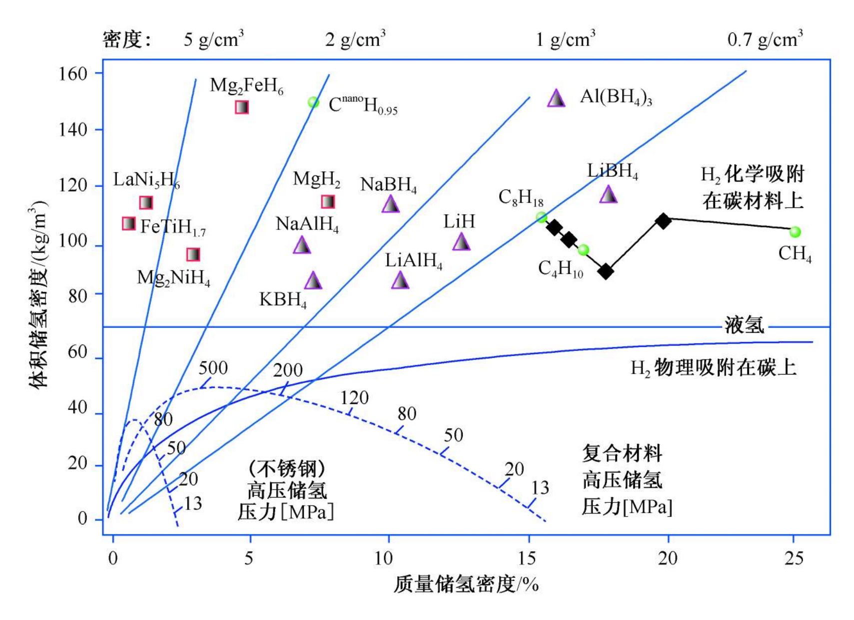


图 1 一些储氢材料的质量储氢密度和体积储氢密度

可以看出有些金属氢化物的储氢密度与液氢相同甚至超过液氢，因此，金属氢化物代表了一种全新的储氢技术。

表 1 一些金属氢化物的储氢能力

储氢介质	氢密度/（$10^{22}cm^{-3}$）	相对密度	储氢量（H_2 mass）/%
H_2（S．T．P.）	5.4×10^{-3}	—	100
－263℃ LH_2	4.2	778	100
$MgNiH_4$	5.6	1037	3.6
$FeTiH_{1.95}$	5.7	1056	1.85
$LaNi_5H_6$	6.2	1148	1.37
MgH_2	6.6	1222	7.65

虽然金属氢化物的单位体积储氢密度高，但质量储氢密度较低，目前面临的主要问题是难以同时获得高储氢量和良好的储放氢动力学性能的金属氢化物。而碱金属或碱土金属与第三主族元素形成的配位氢化物，含有丰富的轻金属元素和极高的储氢容量（表 2），因而有可能作为优良的储氢介质。

配位氢化物吸放氢反应与储氢合金相比，主要差别是配位氢化物在普通条件下没有可逆的氢化反应，因而在“可逆”储氢方面的应用受到限制。要想在比较温和条件下获得逆反应，必须使用催化剂，并选择合适的催化反应条件。目前国内外已开展了这方面的研究，为了促使电子转移，在催化剂的选择上，主要包括

表 2　碱金属与碱土金属配位氢化物及其理论储氢容量

配位氢化物	H_2(理论)/%	配位氢化物	H_2(理论)/%
$LiBH_4$	18.5	$LiAlH_4$	10.6
$NaBH_4$	10.7	$NaAlH_4$	7.5
$Mg(BH_4)_2$	14.9	$Mg(AlH_4)_2$	9.3
$Al(BH_4)_3$	16.9	$LiAlH_2(BH_4)_2$	15.3
$Ti(BH_4)_3$	13.1	$KAlH_4$	5.8
$Zr(BH_4)_3$	8.9	KBH_4	7.5
$Zr(BH_4)_4$	10.8	$Th(BH_4)_4$	5.5
$Be(BH_4)_2$	20.8	$Ca(BH_4)_2$	11.6

含有过渡金属的无机盐（如 $TiCl_3$、$TiCl_4$ 等）和有机物［如 $Ti(O\text{-}n\text{-}C_4H_9)_4$ 等］。但催化剂催化配位氢化物吸放氢反应的机理还不明确，可逆吸放氢容量距离理论储氢容量差距还很大。

吸附储氢由于具有安全可靠，储存效率高等特点而发展迅速。用于吸附储氢的吸附剂主要有：分子筛、高比表面积活性炭以及新型吸附剂（纳米材料）等。由于该技术具有压力适中、储存容器自重轻、形状选择余地大等优点，已引起广泛关注。碳纳米管、氮化硼（BN）和 MoS_2 纳米管等纳米材料曾广泛用于储氢研究。金属有机骨架（metal-organic frameworks，MOF）材料孔径和比表面积超过传统的分子筛，具有较大的空腔。在78K、中等压力下，MOF-5（图2）可以吸收4.5 wt%的氢气，相当于每个配合物分子可以吸收17.2个氢气分子。

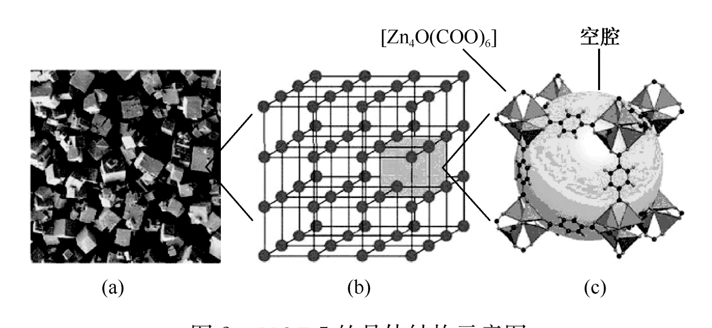


图2　MOF-5的晶体结构示意图

（a）晶体结构外形；（b）具有三维立方点阵结构；（c）晶体结构示意图

吸附储氢主要以物理吸附为主，而借助物理吸附的储氢材料其化学效应较小，造成体积储氢密度较低，即单位体积内氢分子的储存位置较少。另外，由于氢分子与表面的作用能较低，因此要求物理吸附机制的工作温度很低，这也给实际应用带来困难。

可以看出，无论传统的高压气瓶或以液态、固态储氢，都还没有达到美国能源部（DOE）提出的目标。因此，研究开发氢的安全、高效储存方式及材料，成为当前的研究难点问题。

参考文献

[1] Schlapbach L，Zuttel A. Hydrogen-storage materials for mobile applications [J]. Nature，2001，414：353～358

[2] Satyapal S，Petrovic J，Read C，et al. The U.S. department of energy's national hydrogen storage project：progress towards meeting hydrogen-powered vehicle requirements [J]. Catal. Today，2007，120：246～256

[3] Grochala W，Edwards P. Thermal decomposition of the non-interstitial hydrides for the storage and production of hydrogen [J]. Chem. Rev.，2004，104：1283～1315

[4] Rosi N L，Eckert J，Eddaoudi M，et al. Hydrogen storage in microporous metal-organic frameworks [J]. Science，2003，300：1127～1129

[5] Bogdanovic B，Schwickardi M. Ti-doped alkali metal aluminum hydrides as potential novel reversible hydrogen storage materials [J]. J. Alloys Compd.，1997，253～254：1～9

[6] 丁福臣，易玉峰. 制氢储氢技术 [M]. 北京：化学工业出版社，2006

[7] 严陆光，陈俊武，周凤起等. 我国中远期石油补充与替代能源发展战略研究（续）[J]. 电工电能新技术，2007，26：1～12

撰稿人： 陈　军

南开大学化学学院，chenabc@nankai.edu.cn

金属氢的制备

Preparation of Metallic Hydrogen

氢是人们最熟悉的化学元素。它在常温下是一种气体，但与其同族的其他元素都是金属。氢在低温下可以成为液体，在温度降到-259℃时即为固体。如果对固态氢施加几百万个大气压的高压，就可能成为金属氢。

金属氢的出现是当代超高压技术创造的一项奇迹，是目前高压物理研究领域中一项十分活跃的课题。这是因为一旦金属氢问世，就如同当年的蒸汽机诞生一样，将会引起整个科学技术领域一场划时代的革命。它将有力地推动和促进超高压技术、超低温技术、超导技术、空间技术、激光、原子能等多门科学技术向新的深度发展。通过在轻型结构材料中使用添加剂，可以把金属氢变得既稳定又坚固，具有密度小、强度高的特点。据科学家估算，其密度可能仅为 $0.7\ g/cm^3$，只有铝密度的 1/3、铁密度的 1/10，但强度却是铁的 2 倍。固态金属氢作为高效清洁燃料，能存储大量能量，且单位体积能量高，缓慢释放可用来代替汽油或其他运输燃料，快速释放可用它作火箭或弹药的推进剂，瞬间释放能量可用做高能炸药。

金属氢的提出已有 100 多年，目前金属氢的研究还远远不够，关键困难之一就是固体金属氢的制备。在金属氢中，氢分子键断裂，分子内受束缚的电子被挤压成公有电子，这种电子的自由运动，使金属氢具有了导电的特性。因此，把氢制成金属，关键就是把电子从原子的束缚下解放出来。制备金属氢需要低温高压，氢在金属状态下，氢分子将分裂成单个氢原子，并使电子能够自由运动。1936 年美国科学家对氢转变为金属的压力作了首次计算，提出了氢转变为金属的临界压力是 100 万～1000 万 atm。

目前世界各国正在通过多种途径产生超高压来制取金属氢。比较成熟的有两种方法：一种是动态压缩法，即从强磁场中采用快速冲击压缩，获取高压来制取金属氢；另一种是静态压缩法，即采用 1000t 以上的压力机或用将近 10 层楼高的水压机来产生 100 万～200 万 atm 的高压，压缩液氢来制造金属氢。动态压缩法产生的压力，至少可比静态压力高一个数量级以上，压力容易做得很高是其主要优点。动态压缩法是以绝热方式进行的，大部分能量转化为热，使样品温度升得很高，高达万摄氏度以上量级。这时氢是固态还是等离子体已很难确定，同时冲击压力持续时间短，只有 0.1～1μs，使许多深入的物理测量很难进行。此外，

一些学者通过对高压下氢气的光学研究，来证明金属氢的存在。金刚石压砖（diamond anvil cell，DAC）技术不仅可以产生高的静态压力（可重复产生200万大气压以上的压力），而且还可透过多种射线，在百万大气压以上的高压区内进行光吸收、拉曼散射、布里渊散射和X射线衍射研究。由于压力高、空间小、产量低，金属氢无法进入实用状态。因此有人提出一些降低金属氢转变压力的方法，如Gilman法、Carisson法和Asheroft法等。近年来，日本等几个国家宣布已在实验室内研制成功了金属氢，这是人类向金属氢迈出的可喜一步。

金属氢的提出对推动能源化学、高压物理领域都有重大影响。但要使金属氢大规模投入工业生产，还有相当大的困难。从目前情况来看，由于固体氢的获得条件要求太高，一些方面还存在争论，固体氢的理论和实验研究都需要进一步进行。如果能解决这些难题，金属氢将对人类解决室温超导、输电、高能清洁燃料等能源问题有着积极的推进作用。

参考文献

[1] Mao H K，Beli P M. Observations of hydrogen at room temperature (25℃) and high pressure (to 500 Kilobars) [J]. Science，1979，203：1004～1006

[2] Mao H K，Hemley R J. Optical studies of hydrogen above 200 gigapascals：evidence for metallization by band overlap [J]. Science，1989，244：1462～1465

[3] Babaev E，Sudbo A，Ashcroft N W. A superconductor to superfluid phase transition in liquid metallic hydrogen [J]. Nature，2004，431：666～668

[4] Bonev S A，Schwegler E，Ogitsu T，et al. A quantum fluid of metallic hydrogen suggested by first-principles calculations [J]. Nature，2004，431：669～672

[5] Tse J S，Klug D D. Evidence from molecular dynamics simulations for non-metallic behaviour of solid hydrogen above 160 GPa [J]. Nature，1995，378：595～597

[6] Barbee T W III，Garcia A，Cohen M. First-principles prediction of high-temperature superconductivity in metallic hydrogen [J]. Nature，1989，340：369～371

[7] Barut A O，Beker H. Hydrogenium and hydrogenium ion [J]. Phys. Lett. A.，1979，70：191～192

[8] Loubeyre P，Occelli F，Letoullec R. Optical studies of solid hydrogen to 320 GPa and evidence for black hydrogen [J]. Nature，2002，416：613～617

[9] 陈良辰. 金属氢研究新进展 [J]. 物理，2004，33：261～265

撰稿人：沈　健

南开大学材料化学系，shenjian@mail.nankai.edu.cn

煤炭的低成本气化技术

The Low-Cost Gasification Technology of Coal

煤炭在我国能源生产与消费结构中一直占主导地位，目前主要采取直接燃烧方式，效率低且环境污染较大。依靠高效节能技术和洁净煤技术，是减少环境污染和温室气体排放最现实、最经济、最有效的途径，也是缓解石油供需不足的压力、保证能源安全、实施可持续发展的必然要求和现实选择。以煤气化为基础的能源转化过程不仅能较好地解决降低污染物排放问题，而且能生产液体燃料和氢等能源产品，对缓解交通能源紧张问题有着重要意义。

煤炭的低成本气化技术，是指在高温和高压下，煤与氧气、水蒸气发生化学反应，获得清洁可用的合成气。合成气可用来发电、供热，以及生产液体和气体燃料、化肥、甲醇、丙烯等系列石油类化工产品。煤炭的低成本气化技术可以从根本上解决我国石油紧缺、能源利用率低下和环境污染严重等问题。通过该技术生产的合成气有效成分（$CO+H_2$）高达 89%～93%，其燃烧率高达 98%～99%，比现在煤炭的燃烧率大大提高。

煤气化技术分地面和地下两种，包括备煤技术、气化炉技术、气化后工艺技术三部分，核心是气化炉。为了提高煤气化的气化率和气化炉气化强度，改善环境，20 世纪 70 年代以来世界各国加快了新一代煤气化技术的开发和工业化进程。总的发展趋势是气化压力由常压向中高压（8.5 MPa）发展；气化温度向高温（1500～1600℃）发展；气化原料向多样化发展；固态排渣向液态排渣发展。按煤气在炉内移动方式，煤气化可分为固定床（移动床）、流化床和气流床气化，表 1 给出了不同类型煤气化技术比较。固定床、流化床、气流床等几种不同类型的煤气化技术均取得了较大的进展。

表 1　不同类型煤气化技术比较

	固定床气化	流化床气化	气流床气化
煤质	块状煤	碎煤	粉煤
转化过程	相对固定的置煤床，转化不充分	原料处于沸腾状态	高温气化，气化能力强
环境效益	污染较大	产生气化甲烷含量高	污染小

目前煤气化技术主要有以下几种：

（1）多元料浆气化技术。该气化方法的原料可以是石油焦、石油沥青、煤及

石油加工过程的各种固体残渣及残液等，采用合适的添加剂，通过一步制浆技术，制备出合格的气化料浆，然后在高温、高压条件下和氧气反应生成以 CO、H_2为主成分的合成气。该技术先进、成熟、可靠，环境达标能耗低。

（2）水煤浆气化技术。水煤浆气化技术属于加压气流床气化技术，通过多年的开发与改进，已在全世界范围内建立了许多套工业化装置。具有对原料煤适应性较强（对灰熔点过高的煤不适合，一般应低于 1250℃），气化生成有效组分高（$CO+H_2 \geqslant 80\%$），气体净化简便（几乎无废气排出），碳转化率高和单炉产气能力大等技术特点。

（3）谢尔煤气化技术。谢尔气化技术是荷兰壳牌公司专利技术，也属于先进的气流床气化技术。该技术主要是将煤通过粉碎研磨成干煤粉，喷入气化炉进行燃烧制得合成气，气化炉采用水冷壁结构，碳转化率高达 99%，煤气中甲烷含量很少，$CO+H_2$达到 90%。目前，该技术已用于电厂发电。

（4）恩德粉煤气化技术。该法气化温度一般为 950℃左右，常压气化，单台气化炉的生产能力相对偏小，不适应大规模的高压合成气体的生产。

（5）循环流化床气化技术。主要用于制取燃料气和联合循环发电。使用不同的气化剂可生产不同要求的煤气，多重循环，炭粒循环气化，碳的转化率可达 95%～98%。

（6）鲁奇碎煤加压气化技术。鲁奇炉是从德国鲁奇公司引进的一种固定床煤气化炉，它以块状的弱黏结性贫瘦煤为原料，氧气（空气）和蒸汽为气化剂，在加压条件下连续气化制取煤气，该炉型适合于生产燃料煤气或间接液化制油的原料气。生产流程长，投资较大。

（7）干法粉煤加压气化技术。干法粉煤加压气化是高温加压气化，预计碳转化率高达 99%，$CO+H_2$达 92%，环境污染小，是煤气化的发展方向，国内目前没有成熟的干法粉煤加压气化技术可利用。

从当前国外煤气化技术发展趋势看，大型化、加压、适应多种粉煤、低污染、易净化是煤气化的发展方向。国外新开发的气化炉都采用加压气化工艺，提高气化强度，增加单炉的产量，节约压缩能耗，减少带出物损失。

虽然国外已开发成功多种煤气化技术，但目前国内较为成熟的仍然是常压固定床气化技术，以 UGI、水煤气两段炉、发生炉两段炉等固定床气化技术为主。常压固定床气化技术的优点是操作简单，投资小；但技术落后，能力和效率低，污染重，急需技术改造或淘汰。固定床气化工艺需要使用块煤，尤其是化肥行业普遍采用的水煤气炉目前只使用无烟块煤和焦炭，而机械化采煤使块煤率下降，导致块煤资源紧张，原料成本上升。

总之，煤炭的气化、煤气化-发电-燃料和化学品合成多联产系统已成为世界范围内高效、清洁、经济地开发和利用煤炭的热点技术和重要发展方向。“煤变

气”的多联产技术属于能源化学中急需解决的具体问题，如何根据我国国情，优化现有煤气化技术，发展新的具有自主知识产权的煤气化技术，让煤最充分地清洁燃烧和高效气化，既产生最大的经济效益，又对环境污染最小，是我国煤低成本气化的关键问题。

参考文献

[1] Kinitisch E. Power generation——Making dirty coal plants cleaner [J]. Science，2007，317：184～186

[2] Tollefson J. Air permit blocks Kansas coal plants [J]. Nature，2007，449：953

[3] Rau G H，Caldeira K. Coal's future：Clearing the air [J]. Science，2007，316：691

[4] Morgan M G. Coal-fired power plants：Imprudent investments? response [J]. Science，2007，315：1792

[5] Avery M，Sauven J，Allot K，et al. Directive will unleash new generation of coal polluters [J]. Nature，2008，452：151

[6] 张晓慧. 煤炭的高效清洁利用——煤气化技术 [J]. 河北化工，2007，30：23～25

[7] 张金阳. 煤气化工艺选择之我见 [J]. 河南化工，2008，25：8～10

[8] 俞珠峰. 洁净煤技术发展及应用 [M]. 北京：化学工业出版社，2004

[9] 曹征彦. 中国洁净煤技术 [M]. 北京：化学工业出版社，1998

撰稿人：张晓伟

南开大学材料化学系，yichuhehua@mail.nankai.edu.cn

纤维素的低成本、规模化制备燃料乙醇

The Low Cost and Large Scale Fuel Ethanol Prepared from Lignocellulose

随着国际石油价格大幅振荡及石油产品大量消费导致生态环境的不断恶化，发展替代能源对于经济和社会可持续发展的战略意义日益重要。其中以燃料乙醇为主的生物能源是替代能源中的一个重要品种，因为乙醇是燃油氧化处理的增氧剂，可以使汽油增加内氧，燃烧充分，很大程度改善汽车尾气污染和提升发动机燃烧效率，达到节能和环保目的。燃料乙醇被视为替代和节约汽油的最佳原料，有望取代日益减少的化石燃料，已经被广泛地作为特殊的石油替代品。

生物乙醇燃料是指用甘蔗、木薯、甜高粱等原料经过发酵、蒸馏，通过对乙醇进一步脱水再加上适量变性剂而制成的燃料。用糖类或粮食生产燃料乙醇工艺简单，目前基于粮食淀粉的生物乙醇已基本实现规模化生产，但是增加产量有一定限度，成本难以显著降低，而且以玉米等农作物为主要原料生产燃料乙醇，会导致对农作物的大量需求。据世界粮农组织报告，目前有大约1亿吨粮食用于生产生物燃料，其中消耗量最大的是美国，未来十年内美国玉米产量的三分之一将被用于乙醇燃料的生产。美国对玉米的大量需求推动玉米价格不断走高，“汽车”与“人”争粮的矛盾愈演愈烈，导致粮食消费结构发生变化，促使世界粮食市场价格上涨。我国发展燃料乙醇早期曾以陈化粮为原料，但是随着乙醇汽油的推广，陈化粮库存骤减，同时市场上玉米、小麦价格猛涨，粮食乙醇路线也遇到了与民争食的问题。因此，世界各国都将各类植物纤维素（包括草类和灌木等作物、速生林木、林业采伐及加工剩余物、农作物秸秆、城市木质垃圾等）作为可供使用生产燃料乙醇丰富而廉价的原料来源，其中利用木质纤维素制取燃料乙醇将是解决原料来源和降低成本的主要途径之一。

图1给出了以木质纤维素为原料制备燃料乙醇原理示意图。木质纤维素主要包括纤维素、半纤维素和木（质）素三部分，构成了植物的细胞壁，对细胞起着保护作用。广泛存在的氢键是影响纤维素溶解的最重要因素，为了充分利用木质纤维素这一丰富的自然资源，通常需要对生物质进行适当的预处理。目前木质纤维素原料的预处理方法包括物理法、物理化学法、化学法和生物法。预处理的主要目的是脱除木素，通过预处理可部分破坏木质纤维素分子内和分子间存在的氢键，降低纤维素的结晶度，增加原料的疏松性和反应性，为实现木质纤维素组分

分离创造有利条件。

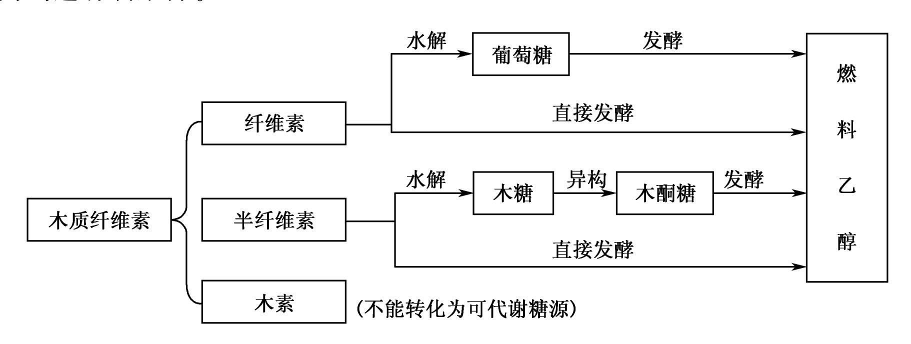


图1　以木质纤维素为原料制备燃料乙醇原理示意

木质纤维素中的纤维素大分子间通过大量的氢键连接在一起形成具有晶体结构的纤维素束。这种结构使得纤维素性质很稳定，不溶于水，无还原性，常温下几乎不发生水解，在高温下水解也很慢。只有在催化剂存在下，纤维素水解反应速率才具有实际的应用价值。常用的催化剂是无机酸和纤维素酶，由此分别形成了酸水解和酶水解工艺。纤维素经水解生成葡萄糖，该反应可表示为：$(C_6H_{10}O_5)_n + nH_2O \longrightarrow nC_6H_{12}O_6$。

半纤维素由不同的多聚糖构成，而这些多聚糖又由不同的单糖聚合而成。半纤维素的聚合度低，所含糖单元数在60～200，也无晶体结构，故它较易水解。由于半纤维素和纤维素互相交织在一起，只有当纤维素被水解时，半纤维素才能水解完全。半纤维素的水解产物包括至少两种五碳糖和三种六碳糖，半纤维素中木聚糖的水解过程可用下式表示：$(C_5H_8O_4)_m + mH_2O \longrightarrow mC_5H_{10}O_5$。

木素是由苯丙素结构单元通过碳-碳键连接而成的三维空间高分子化合物。木素在纤维周围形成保护层，影响纤维素水解。

木质纤维素中的纤维素和半纤维素经水解产生可发酵的碳水化合物后，碳水化合物由一类微生物发酵成乙醇，即二步发酵法。水解通常采用纤维素酶或半纤维素酶催化或稀酸催化；发酵则通过酵母菌或细菌实现。纤维素和半纤维素也可由同一株菌直接发酵得到乙醇，即直接发酵法。自然界很多微生物都能在无氧的条件下通过发酵分解糖，并从中获取能量，产生不同的发酵产物。从生产乙醇的目的看，以酵母菌和少数细菌的发酵途径最有利，因它们的产物只有乙醇和CO_2，这种发酵过程可用下式表示：$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2CH_3CH_2OH + 2CO_2$。

将纤维素和半纤维素高效转化为可代谢碳水化合物，不仅是燃料乙醇生产中的关键步骤，也是综合利用生物质资源所面临的重大研究课题。稀酸水解是目前将纤维素和半纤维素转化为糖类物质的常规方法。由于木质纤维素结构复杂，含有一定量的果胶质、色素和酚类化合物等，因此水解产物除了糖外，还会产生其

他副产物，如有机酸、糠醛和羟甲基糠醛、芳香醇等。这些副产物对后续生物转化过程中细胞生长和目标产物生物合成会产生剧烈的抑制作用，降低发酵效率，目前对于这些抑制作用还缺乏足够的认识。酶水解是目前降解木质纤维素研究的热点，很多科学工作者对其进行了研究。

纤维素制乙醇技术在19世纪已被提出，并在美国和前苏联建有生产厂。我国自20世纪50年代起，先后开展了生物质化学酸水解、纤维素酶水解法的研究和实践，但在林木生物质燃料醇类加工生产技术和工艺上还需要进一步改进和提高。

目前木质纤维素生产乙醇技术的关键问题是纤维素酶成本太高，生产过程能耗偏高，生物质燃料乙醇的价格无法与粮食乙醇相竞争。降低成本的办法其一是利用基因工程改进酵母的性能以提高过程效率，其二是采用更为廉价的纤维素原料。如何以各类木质纤维类生物质生产燃料乙醇，实现低成本、大规模的工业化生产，成为纤维素类原料生产乙醇的难题之一。

参考文献

[1] Service R F. Cellulosic ethanol-Biofuel researchers prepare to reap a new harvest [J]. Science, 2007, 315: 1488～1491

[2] Farrell A E, Plevin R J, Turner B T, et al. Ethanol can contribute to energy and environmental goals [J]. Science, 2006, 311: 506～508

[3] Roman-Leshkov Y, Barrett C J, Liu Z Y, et al. Production of dimethylfuran for liquid fuels from biomass-derived carbohydrates [J]. Nature, 2007, 447: 982～985

[4] 石元春. 生物质能源破解中国“世纪难题”[J]. 瞭望, 2007, 8～9: 87

[5] 叶新皞, 王永红, 储矩等. 生物质燃料 [J]. 生物学杂志, 2004, 21: 14～17

[6] 世界银行认为发展生物燃料是推动粮价上涨主因. 新华网. 2008-07-05, http://news.xinhuanet.com/newscenter/2008-07/05/content_8495971.htm

[7] 乙醇汽油：粮价上涨并不是我惹的祸. 当代汽车报, 2008-04-21, http://www.autotoday.org/html/article/200804/889.html

[8] 生物燃料是粮价上涨罪魁祸首? 北京青年报, 2008-04-25, http://scitech.people.com.cn/GB/7166211.html

[9] 曲音波. 纤维素乙醇产业化 [J]. 化学进展, 2007, 19: 1098～1108

撰稿人：崔立峰

南开大学化学学院，chinalong21@yahoo.com.cn

界面有机光电效应

Organic Optoelectronic Effects at Interfaces

现代工业化技术的不断发展使人类得以不断提升高效、舒适的生活质量，但同时也使地球能源问题和环境保护问题变得越来越严峻。解决化石能源短缺和环境污染问题的最佳途径便是充分利用太阳能，以及做好节能减排的工作。其中经常涉及的一个基本过程就是光电转化，包括把光能转化成电能和把电能转化成光能两个相反的过程。无机半导体材料（如硅、砷化镓等）在光伏电池和发光显示技术方面已经得到广泛的应用，但因为材料的需求巨大，能耗相对较高，急需开发其他材料的光电转化技术。导电高分子材料和有机发光二极管已经在光电技术领域显示出光明的前景，而将太阳能转化成电能的有机光伏电池也已经成为研究热点。界面对这些有机光电器件的性能常常起着非常重要、乃至决定性的作用。要对界面光电效应进行优化，首先要求我们对发生在界面的一些基本物理化学过程要有全面、深入的认识和理解。这些基本科学问题包括界面处的能级匹配结构对电子、空穴注入与传输的影响，激子（即束缚的电子空穴对）的形成与分解机制，以及界面处电荷、能量的转移和转化动力学过程。由于界面经常被埋在器件内部，而且界面光电过程极快（一般在皮秒、飞秒量级），难于直接观察和表征，因此研究起来比较困难。这就要求我们开发出新的检测技术，把输运与光电特性等谱学测量与高分辨显微技术（包括探针显微和衍射显微技术）结合起来，在分子水平、乃至量子水平上，从空间、能量、时间三个方面来对界面处的光电现象进行表征和检测，洞察界面光电过程的物理机制和调控规律，为有机光电器件的界面优化提供科学依据。以下从光电互相转化的两个方面，通过有机光伏电池和有机电致发光器件来加以阐述。

有机电致发光（OLED）显示技术作为一种令人瞩目的新型平面显示技术经过近十多年的发展，现正逐步进入产业化开发阶段。同 CRT、LCD 等显示技术相比，OLED 具有功耗小、成本低、发光亮度高、响应速度快等特点。与此同时，有机光伏电池由于具有成本低，制备工艺简单，易于制成大尺寸等优点而在太阳能利用方面也已经成为研究热点。

无论是有机光伏电池还是有机电致发光技术，其核心机理都利用了界面处的光电转换。有机光伏效应与有机电致发光是相反的两个过程，前者是产生的激子在复合前分解成正负电荷，后者则是激子分解前电子空穴复合辐射发光。

有机光伏效应大致过程如下：①给体和受体分子吸收光子被激发后生成激子；②通过激子向给体-受体界面扩散实现能量转移；③激子在界面分解并形成电荷转移激子，并通过热分解或在电场驱动下发生分离；④分离形成的自由载流子在内建电场的作用下向电极定向传输，并通过“欧姆接触”向电极输送电荷。

围绕提高有机太阳能电池效率的研究在过去几年取得了大量成果。从材料选择上，经历了从单纯使用有机染料[1]到有机染料与无机或高分子材料的组合体系[2~7]。从器件结构上，经历了单层结构[8]，双层结构[9]和多层结构[10]等阶段。如何通过分子设计和界面参数优化来提高光子的收集效率、激子的界面分离、降低光伏电池的内阻以增加短路电流也成为太阳能电池研究的热点。在有机太阳能电池中，首先要求分子必须有效吸收太阳能。这就要求设计的分子能级结构要尽量与太阳光谱相匹配，并通过多种结构设计，利用能量上转化或下转化效应，实现对太阳能的最佳吸收利用。其次，电荷的复合问题是电池能量转换效率提高的障碍，要求受光激发后产生的电子和空穴必须得到有效的分离。否则，在极短的时间内，电子和空穴就会复合发光或发热，无法形成电流。所以，太阳能电池的效率主要受两个因素影响：一是材料吸收光而形成电子-空穴对的效率，二是形成电子-空穴对后，电子、空穴分解后各自向不同电极传输的效率。二者都要求对分子的能级结构和电子结构进行设计，并且要与相邻的金属界面或分子界面相匹配，以达到增加光电流的目的。

与光伏效应相反的过程就是电致发光的过程，它是指发光材料在电场的作用下受到电场或者电流的激发而发光的现象，实际是电能到光能的非热转换。能产生电致发光的固体材料以往较多的是半导体，包括Ⅲ-Ⅴ族，Ⅱ-Ⅵ族和Ⅳ-Ⅵ族的二元和三元化合物。在近几十年，人们发现在界面附近的有机分子在电场或电流的激发下也能发光，且与之前的半导体发光相比，具有材料选择范围宽，能实现全色彩显示，发光亮度和发光效率高等优势。

有机注入式电致发光的过程可大致分为三步：载流子的注入与传输、电子空穴配对形成激子、激子经辐射衰变发射光子。发光效率主要取决于载流子注入与传输效率是否高（较高的载流子传输效率能降低工作电压，从而获得较高的发光效率），以及电子空穴是否能在发光分子上有效复合。均衡而高效的载流子注入、传输、以及辐射复合要求分子-金属界面或分子-分子界面在能级结构和输运特性上要互相匹配。有机电致发光相应研究最早始于 20 世纪 60 年代。1963 年 Pope 等在高荧光量子效率的有机物蒽的单晶上加 100 余伏的直流电压后首次观察到了有机物电致发光的现象[11]，但由于驱动电压过高，发光效率太低而没有受到人们关注。此后虽然通过使用亚微米蒽膜将工作电压降低到 30V 内[12]，但器件量子效率不到 1%。有机电致发光的突破性研究始于 1987 年 Tang 等发明的三明治结构器件[13,14]。他们采用荧光效率和电子传输效率均很高的分子 8-羟基喹啉铝

(Alq_3)与具有很好的空穴传输性能的芳香族二胺(diamine)制成均匀致密的薄膜，获得了高亮度、高量子效率和发光效率的电致发光器件，并把驱动电压降低到10V。1997年，Förrest等发现了磷光电致发光现象并使得发光效率超过了25%[15]。在2003年，Müller等又发明了采用交联法制备多层高分子电致发光器件[16]。

目前界面有机分子发光研究的热点和问题在于：①如何增加器件的光亮度，这需要增加电子和空穴的注入数，所以阴极材料需要选择逸出功很低的金属，同时要考虑电极稳定性。同样道理，为增加阳极空穴数，需要选择逸出功很高的导电透明薄膜，比如SnO_2，ITO等。也可在阴极和阳极增加各自载流子的传输材料，甚至缓冲层来进一步提高载流子的数目，同时使得阳极注入的空穴数和阴极注入的电子数相等，从而提高发光效率。这种多功能层的结构就是所谓的多层膜结构的电致发光器件，其性能优化显然与分子-金属界面以及分子-分子界面的能级匹配和电荷传输密切相关。②改变发光层有机材料的性质，改变OLED的发光机制，从根本上提高发光效率。有了足够的载流子，发光效率还取决于有机发光材料的能级结构。单态激子辐射发光的量子效率极限是25%，要想进一步提高量子效率，就必须使三重态激子发光成为可能，这就是研究磷光电致发光的意义。可以使用过渡金属的磷光染料对发光小分子和聚合物掺杂。但磷光的颜色较荧光的颜色有所红移，因此研发绿光和蓝光的磷光分子是个挑战性问题。③改善激子辐射衰减效率，这可以通过改变发光基质或者对发光基质进行掺杂，辐射复合的几率远高于非辐射复合的概率，从而更有效地发光。④增加器件的稳定性和寿命。有机材料本身就不稳定，易老化，且晶化温度较低，工作中易形成结晶体。所以我们需要尽量减小载流子非辐射复合概率，从而避免器件发热老化。不仅如此，在空穴、电子传输层中掺杂也可以提高器件寿命。对器件制作工艺的改善也是增加器件寿命的一种方案。

从广义上讲，光合效应和光催化效应也可以看作是一种光电现象，二者均是体系吸收光子能量后界面发生电子转移，导致活性中间态的出现，并进一步发生化学反应，催生出新的物质。因此，认识界面有机光电效应的机制和调控规律，不仅对于有机光伏电池和有机发光显示技术的发展至关重要，而且对于其他新能源环保技术的发展同样具有重要的科学意义和广泛的应用前景。

参考文献

[1] Petritsch K, Dittmer J J, Marseglia E A, et al. Dye-based donor/acceptor solar cells [J]. Solar Energy Materials and Solar Cell, 2000, 61: 63～72

[2] Nogueira A F, De Paoli M A. A dye sensitized TiO_2 photovoltaic cell constructed with an elastomeric electrolyte [J]. Solar Energy Materials and Solar Cell, 2000, 61: 135～141

[3] Tang C W. Two-layer organic photovoltaic cell [J]. Applied Physics Letters, 1986, 48 (2): 183～185

[4] Whitlock J B, et al. Investigations of materials and device structures for organic semiconductor solar cells [J]. Optical Engineering, 1993, 32 (8): 1921～1934

[5] Chen S A, Fang Y. Polyaniline Schottky-barrier-effect of doping on rectification and photovoltaic characteristics [J]. Synthetic Metals, 1993, 60 (3): 215～222

[6] Fan J H, Wan M X, Zhu D B. Studies on the rectifying effect of the heterojunction between porous silicon and water-soluble copolymer of polyaniline [J]. Synthetic Metals, 1998, 95 (2): 119～124

[7] Tada K, Onoda M, Nakayama H, et al. Photocell with heterojunction of donor acceptor polymers [J]. Synthetic Metals, 1999, 102 (1～3): 982～983

[8] Gazotti W A, Camaioni J N, et al. A new configuration of the solid-state battery: magnesium polymer proton conductor gold, based on the use of poly (o-methoxyaniline) [J]. Synthetic Metals, 1997, 90 (1): 31～36

[9] Tsuzuki T, Shirota Y, Rostalski J, et al. The effect of fullerene doping on photoelectric conversion using titanyl phthalocyanine and a perylene pigment [J]. Solar Energy Materials and Solar Cell, 2000, 61: 1～8

[10] Onoda M, Yoshino K. Heterostructure electroluminescent diodes prepared from selfassembled multilayers of poly (p-phenylene vinylene) and sulfonated polyaniline [J]. Japanese Journal of Applied Physics, 1995, 34 (28): L260～L263

[11] Pope M, Kallmann H P, Magnante P. Electroluminescence in organic crystals [J]. Journal of Chemical Physics, 1963, 38: 2042

[12] Vincett P S, Barlow W A, Hann R A, Robert G G. Electrical conduction and low voltage blue electroluminescence in vacuum-deposited organic films [J]. Thin Solid Films, 1982, 94: 171～183

[13] Tang C W, Vanslyke S A. Organic electroluminescent diodes [J]. Applied Physics Letters, 1987, 51: 913～915.

[14] Tang C W, Vanslyke S A, Chen C H. Troluminescence of doped organic thin films [J]. Journal of Applied Physics, 1989, 65: 3610～3616

[15] Gu G, Shen Z, Burrow P E, Förrest S R. Transparent flexible organic light-emitting devices [J]. Advance Materials, 1997, 9: 725～728.

[16] Müller C D, Falcou A, Reckefuss N, Rojahn M, Wiederhirn V, Rudati P. Multi-colour organic light-emitting displays by solution processing [J]. Nature, 2003, 421: 829～833.

撰稿人：侯建国　董振超

中国科学技术大学合肥微尺度物质科学国家实验室（筹），jghou@ustc.edu.cn

过渡金属催化剂上 N_2 催化加氢成氨的作用机理问题

The Problems on Reaction Mechanism and Catalysis Mechanism of Hydrogenation of N_2 to NH_3 over the Transition-Metal Catalysts

自 20 世纪初叶，促进型铁催化剂和 Haber-Bosch 过程被发现或发明以来，对于铁催化剂上 N_2 催化加氢成氨的动力学与机理进行了广泛的研究。这一领域基础研究的进展大大促进了整个催化科学的发展，尤其是不断加深了人们对于这一催化体系本质的认识。

已知工业双促进铁催化剂上氨合成反应对于 N_2 的化学计量数是 1，而不是 2；即该反应的速率控制步骤（rds）转化掉 1 个双氮分子 N_2、或 $\underline{N}_2$ 而不是 1 个 NH_x（$x=0\sim3$）。这意味着，该氨合成反应的 rds 可以是 N_2 的解离式吸附，$N_2\longrightarrow\underline{N}_2\longrightarrow\underline{N}+\underline{N}$（解离式机理），或是 $\underline{N}_2$ 的部分加氢，$\underline{N}_2+\underline{H}\longrightarrow\underline{N}\underline{N}H$ 等（缔合式机理），而非 $\underline{N}$ 或 $\underline{N}H$、$\underline{N}H_2$ 的进一步加氢。多数工作者认为 N_2 的活化解离吸附是速率控制步骤；该催化反应体系反映出氘反同位数效应，即：N_2 加氘（^2H）反应比 N_2 加氢（^1H）反应快，以及在双促进铁催化剂上，H_2 能促进 N_2 的解离吸附和 H_2-D_2 的同位素交换；这个体系的现代表面科学研究和微观动力学分析也提供许多有价值的新信息。然而，尽管在这样一个比较简单的体系上已经进行了大量研究工作，但迄今还不能说对这一催化反应体系已在分子水平上达到透彻的了解，仍有一些问题未获解决，尤其是 K-O（主要可能是 $KAlO_2$ 和 KOH）、以及在双促进熔铁催化剂基础上发展起来的 KMI 催化剂（含 94％Fe、2.5％Al_2O_3、2.8％CaO、0.6％K_2O）之类的离子型化合物促进剂的作用机理至今仍相当模糊不清，因为离子型助催剂的化学状态和活性中心结构都还有待表征。

争论的焦点首先仍然集中在反应机理问题，即：在双促进 Fe 催化剂上氨合成反应究竟是按解离式机理，抑或按缔合式机理进行？即吸附双氮分子反应的第一步先解离为原子态吸附氮呢，抑或先部分加氢而后解离？对于不含离子型促进剂的铁、钌、钴系金属催化剂上，氨合成反应主要是按解离式机理进行的，这已无异议。但是，从反应化学计量数和氘反同位素效应的实验事实看来，当离子型促进剂存在时氨合成反应机理很可能有所不同。

已有报道双促进、多促进铁催化剂上氨合成反应呈现氘反同位素效应。如果认为该反应仍是按解离式机理进行的，则与已知该反应的化学计量数是 1 这一实验事实联系起来看，就意味着 N_2 解离吸附这一步必须是反应速率控制步骤，但是这一步的反应式并不显示有氢（氘）参与，因此，此反应的氘反同位素效应就不能按动力学性质的同位数效应来看待。有些学者建议从热力学性质的同位数效应去寻求解释，他们假设 $\underline{N}$ 或 $\underline{N}H$ 是最丰的反应中间体（MARI），但这个假设缺乏实验依据。

文献上报道有关 N_2 在催化剂表面吸附态的表征研究多数是在纯净金属表面、高真空条件下进行的。然而，在工业氨合成高温高压反应条件下，由于高温和大的压力差距以及 H_2 的存在，情形可能有很大差别，这从如下事实已可见端倪，即：工业氨合成 Fe 催化剂能操作数年而不失活，而暴露于低压 $N_2/3H_2$（$\leqslant 10^{-4}$ Torr）的 Fe 催化剂则由于形成表面氮化物而快速失活。在高温高压真实反应条件下，工作态催化剂表面 N_2 的吸附及主要含氮反应中间物种的吸附可能引起表面重构，这与远离真实反应现场的低温、高真空条件下的情形有明显差别。原位和非原位 Raman 和 IR 互补表征研究结果显示，在远离平衡的氨合成反应条件下，工作态双促进工业铁催化剂表面上的主要含氮化学吸附物种很可能是非解离的分子态化学吸附氮 $\underline{N}_2$，而非 $\underline{N}$ 或 $\underline{N}H$。由此可见，解离式机理为从热力学角度解释氘反同位素效应所作“$\underline{N}$ 或 $\underline{N}H$ 是最丰的反应中间体（MARI）”的假设、以及基于此假设所作“该氘反同位素效应是热力学性质的同位素效应”的论断难以成立。

另一种观点则认为，在双促进、多促进铁催化剂上 N_2 加氢的氘反同位素效应很可能属于动力学性质的同位素效应，与已知的 Ni 催化剂上乙烯催化加氢所反映的氘反同位素效应性质相同。这意味着在上述远离平衡的稳态条件下，氨合成反应的速率决定步骤与氢的吸附物种 $\underline{H}$ 有关。与已知的反应分子 N_2 化学计量数为 1 而不是 2 联系起来，就可以推断，主要的反应途径很可能是包括分子态化学吸附氮 $\underline{N}_2$ 的加氢为速率决定步骤的缔合式反应途径。

数十年来，有关过渡金属催化剂上氨合成基础研究大多数是以不含离子型助催剂的纯净金属催化剂表面为研究对象，而对于离子型助催剂作用机理的研究则显得不够深入。有些学者探索了含金属钾或金属铯为助催剂的铁系、钌系等氨合成催化剂体系，但碱金属阳离子如 K^+ 不同于金属钾，前者并不能作为电子给体。在稳定的氨合成反应条件下，工业氨合成催化剂体系中的促进剂钾、钙组分或铯组分都是以硝酸盐或氢氧化物等形式加入的，而不是以金属钾或金属铯的化学状态存在的。迄今，氨合成催化剂体系中的碱金属离子型碱性化合物助催剂的作用机理未能探明，有必要从新的角度去探讨。

不久前，Muhler 等曾报道，BaO 作为钌系氨合成催化剂的助催剂，其效率

明显高于铯的碱性化合物助催剂，而且 BaO（熔点 2191 K）的热稳定性比碱金属氧化物高得多，BaO/Ru/MgO 催化剂体系的活性和热稳定性都很好，很有可能发展成为新一代的氨合成催化剂。Hagen 等报道在 Co/C 催化剂中，BaO 也有明显促进效应。BaO 中的 Ba^{2+}，由于其高的电离势，不可能作为电子给体；相似的情形如促进型的 Fe 催化剂中，K^{+}（电离势达 31.7 eV）也不可能作为电子给体。离子型 BaO 助催剂的强促进效应最可能缘于与过渡态反应中间物种之间的静电相互作用，导致反应活化能垒降低约 50 kJ/mol。然若按多数工作者的看法，假定 N_2 的解离吸附作为氨合成反应的速率决定步骤，则过渡态中间物种实际上是非极性的NN，它同离子型碱助催剂 BaO 之间的相互作用预期不可能这么强。对于非促进的和离子型碱促进的 Fe 和 Ru 催化剂，大多数研究以非促进的清洁 Fe(111)或 Ru(0001)表面为出发点，一般假定 N_2 的解离吸附为速率决定步骤，而作为另一可能的速率决定步骤——N_2 加氢成—N ═ NH 的活化能垒被估计约为 125 kJ/mol；$E_a \geqslant \Delta E \approx 125$ kJ/mol。然而，对于 BaO-Ru/MgO 催化剂，其情形可能不同；为了弄清强促进作用的本质，另一包含具有极性的过渡态中间物种的反应模式也应当考虑。

综观上述可见，有关过渡金属催化剂上氨合成反应，至今还没有一个足以关联解释所有已知的重要实验事实的、统一的关于反应机理和催化作用机理的理论。对于不含离子型促进剂的铁、钌、钴系金属催化剂上，N_2 加氢成氨反应主要是按解离式机理进行的，这已无异议；但在含离子型促进剂的双促进或多促进铁、钌、钴系金属催化剂上，N_2 加氢成氨反应究竟是按解离式机理，抑或缔合式机理进行？即吸附双氮分子反应的第一步先解离为原子态吸附氮呢，抑或先部分加氢而后解离？在双促进、多促进的铁、钌、钴系金属催化剂上 N_2 加氢成氨是否存在氘反同位素效应，即 N_2 加氘（^2H）反应比 N_2 加氢（^1H）反应快？倘若存在，其性质是属于热力学的，抑或动力学的？从最近一些重要实验研究进展看来，当离子型促进剂存在时 N_2 加氢成氨的反应机理很可能有所不同。为进一步探讨离子型促进剂的作用本质以及相应催化剂上 N_2 加氢成氨的反应机理，看来需要新的思路和新的实验表征研究结果。

通过动态原位谱学表征及氘反同位素效应系统实验测试，为氨合成催化作用机理和反应机理研究获取可靠的关键实验证据（主要是：真实反应条件下催化剂表面的最丰物种和不同催化剂上的氘反同位素效应及其本质），氨合成催化作用机理和反应机理可望得到澄清。

参 考 文 献

[1] Schlögl R. Catalytic synthesis of ammonia-a “never-ending story” [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42: 2004～2008

[2] Bielawa H，Hinrichsen O，Birkner A，et al. The ammonia-synthesis catalyst of the next generation：barium-promoted oxide-supported ruthenium [J]. Angew. Chem. Int. Ed.，2001，40：1061～1063

[3] Szmigiel D，Bielawa H，Kurtz M，et al. The kinetcs of ammonia synthesis over ruthenium-based catalysts：the role of barium and cesium [J]. J. Catal.，2002，205：205～212

[4] Hagen S，Barfod R，Fehrmann R，et al. Ammonia synthesis with barium-promoted iron-cobalt alloys supported on carbon [J]. J. Catal.，2003，214：327～335

[5] Hutchings G J. Promotion in heterogeneous catalysis：a topic requiring a new approach [J]. Catal. Lett.，2001，75：1～12

[6] 张鸿斌，廖代伟，万惠霖，蔡启瑞. 金属催化剂上 N_2 加氢和 CO 加氢的机理及离子型助催剂的作用本质 [M] // 万惠霖等. 固体表面物理化学若干研究前沿. 厦门：厦门大学出版社，2006：96～131

撰稿人：张鸿斌　蔡启瑞

厦门大学固体表面物理化学国家重点实验室，hbzhang@xmu.edu.cn

催化剂活性基团的仿生组装

Biomimetic Assembly for Active Sites of Catalyst

经历一个多世纪的发展，涌现了许许多多结构功能独特，催化性能优异的新型催化材料，为现代炼油、化工、环保、制药、能源、材料等行业的发展奠定了坚实的基础。目前人类面临着如何更有效利用宝贵自然资源和能源，如何协调经济发展与环境保护的关系等重大科学难题，这在很大程度上要依赖于现代化学反应具有原子经济效能的绿色催化过程。传统化学催化剂结构和功能都比较单一，尽管作为催化反应过程中的构效关系和催化反应机理研究的模型化合物是有优势的，但其催化性能方面还远远不能满足当代绿色化学工业原子经济化发展的要求，特别是如何模拟植物的光合作用进行高效化学固碳、固氮和光催化水分子裂解制氢等方面仍然面临极大的挑战。

众所周知，酶是生物催化剂，生命过程的每一个化学反应都有相应的酶进行催化，所以生命现象就是成千上万个在功能上有相互协调关系的酶分子井然有序地表现催化功能的结果。生物体所含的酶可归纳为氧化还原酶、转移酶、水解酶、裂解酶、异构酶、合成酶等六大类[1]，它们所催化生物体内的化学反应几乎涵盖了自然界所有的化学反应类型。因此，全面模拟酶分子的催化功能用于绿色催化反应、催化净化环境和利用太阳能光合作用生产大量生物物质和氢能源具有巨大的潜力。生物化学家发现，酶分子体现活性只与少数几个化学基团在空间上组装而形成的活性中心有关，而且酶活性中心的“柔性”是酶分子表现活性所必需的，也就是说，有活性中心基团的空间配置是必要条件但不是充分条件，组成酶活性中心的各个基团必须做相对运动才能表现活性。这意味着“模拟酶”的活性基团必须动起来才有可能具有类似于天然酶的活性。因此，仅仅模拟酶的局部活性中心结构或功能的传统模拟酶仍然不是真正意义上的全模拟酶。预期酶的全模拟将是 21 世纪分子仿生学研究的重要内容之一。

随着对酶及各种生物机体认识的加深，化学家已经开始进行酶催化基团、酶结构、酶功能或酶催化微环境的模拟，并且取得了显著的进展[2,3]。在众多酶模拟研究中，两个方面的工作值得一提：

一方面是用印迹高分子（molecular imprinted polymers）进行酶的模拟研究。分子印迹技术是利用选定的印迹分子和单体分子之间的互补作用，在形成的印迹分子-单体复合物周围发生聚合反应，然后用溶剂抽提法除去印迹分子，从

而制备出可对该印迹分子识别的分子印迹聚合物。根据选取印迹分子的不同，化学家们先后发展了底物印迹聚合物、过渡态印迹聚合物、产物印迹聚合物和与其他催化剂共同作用的助催化印迹聚合物等制备技术，而且一些印迹聚合物在催化醇醛缩聚[4]、狄尔斯-阿尔德反应[5]、β消去反应[6]等多种有机反应中已显现出类似于生物酶的神奇催化活性。与生物酶相比，虽然分子印迹聚合物具有结构简单、性能稳定、价格便宜的优点，但仍有许多问题有待解决。如在分子印迹聚合物对酶的模拟中催化效率并不十分理想、产率也偏低，而且其中还有一个很大的困难，即怎样转变识别位点的刚性空间为柔性空间，以使其可以像酶的诱导契合那样识别和催化底物。

另一方面是用有机团簇进行酶的模拟研究。早在19世纪末科学家就观察到在水溶液或水-有机混合溶剂体系里，非极性或者极性很小的长链有机分子倾向于相互靠近，形成有机分子集合体，即有机团簇。有机团簇形成的驱动力主要来源于疏水亲脂作用，这也是生命体中细胞的形成及稳定的主要动力，而且它还是生命活动中极为重要的酶催化反应和其他生命活动的最基本的分子间作用力，正是由于这些生命活动和有机团簇如此相似，人们也就自然而然地想到利用有机团簇来模拟酶催化。经过一个多世纪的发展，科学家们在用有机团簇催化有机反应的领域内取得了令人可喜的成果。例如：Menger[7]利用三酸衍生物的簇集体模拟酶对酰胺水解，发现它可以在温和条件下实现分子内催化酰胺水解，并且催化效率比未催化的高1012倍。最近意大利科学家Biffs等[8]在高分子稳定化微溶胶体系中引入静电场稳定有机团簇来进行仿生催化，从而实现了有机团簇仿生催化由过去使用小分子团簇向今天使用大分子团簇的历史性的跨越。然而有机团簇仿生催化也面临着一些严峻的问题，如：难以对有机团簇体系中的柔性空间加以控制、所需要的双亲有机物来源有限等。

尽管在酶的模拟研究中已经取得了一些重要进展，但是绝大部分仍然停留在对酶的各种局部功能进行模拟研究的初级阶段，如模拟物只含有与酶相同的金属离子或仅仅只是模拟酶的活性中心，而酶的活性中性必须处在一个特定的微环境和整体结构之中才会体现出它神奇的催化作用。因此未来的研究目标应该是对酶的催化活性基团、酶结构（蛋白质酶一、二级和三级结构）、酶功能（挨近效应，取向效应，催化基团的协同作用和微环境）和酶催化反应环境的一种系统模拟，即酶的全模拟。通过传统化学组装方法来构建这类全模拟酶显然十分困难，其原因是化学家们还不能像生物细胞工厂那样精确组装各类生物蛋白酶。因此如果将结构和功能了解得都很清楚的单个或多个活性基团嫁接到氨基酸上，再置入细胞内，利用细胞精细调控功能，将活性基团精确组装在蛋白质结构的特定部位上，从而制备全仿生酶催化剂，即所谓催化剂活性基团的仿生组装（图1），是实现酶的全模拟的一条有效途径。

但要完成这个目标，有三个问题亟需解决：一是细胞质中核糖体是按照基因

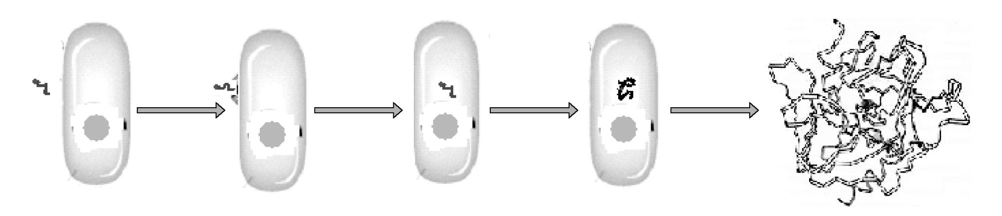


图 1　活性基团嫁接的氨基酸置入细胞内，在 DNA 和 RNA 调控下组装全仿生酶催化剂的示意图

密码的指令安排氨基酸顺序制造蛋白质分子的，这就需要解决 DNA 和 RNA 对异源氨基酸的识别和表达问题，这也许需要通过基因修饰或基因重组技术来解决；二是细胞中存在着一类被称作“分子伴侣”的生物大分子能否识别新合成的异己蛋白，从而帮助新合成的蛋白分子形成正确的高级结构而表现蛋白活性；三是在前面两个问题解决基础上，如何提高细胞加工异己蛋白酶的生产能力？

参 考 文 献

[1] 袁勤生. 现代酶学 [M]. 上海：华东理工大学出版社，2007

[2] Costas M, Mehn M P, Jensen M P, et al. Dioxygen activation at mononuclear nonheme iron active sites: enzymes, models, and intermediates [J]. Chem. Rev., 2004, 104: 939～986

[3] 计亮年，彭小彬，黄锦汪. 金属卟啉配合物模拟某些金属酶的研究进展 [J]. 自然科学进展，2002，12：120～126

[4] Matsui J, Nicholls I A, Karube I, Mosbach K. Carbon-carbon bond formation using substrate selective catalytic polymers prepared by molecular imprinting: an artificial class II aldolase [J]. J. Org. Chem., 1996, 61: 5414～5417

[5] Liu X C, Mosbach K. Studies towards a tailor-made catalyst for the Diels-Alder reaction using the technique of molecular imprinting [J]. Macromol. Rapid Commun., 1997, 18: 609～615

[6] Beach J V, Shea K J. Designed catalysts. A synthetic network polymer that catalyzes the dehydrofluorination of 4-fluoro-4-(*p*-nitrophenyl) butan-2-one [J]. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116: 379～380

[7] Menger F M, Ladika M. Fast hydrolysis of an aliphatic amide at neutral pH and ambient temperature. A peptidase model [J]. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110: 6794～6796

[8] Biffs A, Zecca M, Basato M. Palladium metal catalysts in Heck C-C coupling reactions [J]. J. Mol. Catal. A: Chem., 2001, 173: 249～274

撰稿人：伏再辉

湖南师范大学化学化工学院，fzhhnu@tom.com

多相催化反应机理和活性中心的表征

Characterization of Reaction Mechanism and Active Site over Heterogeneous Catalysts

多相催化是反应物和催化剂在不同的相界面上进行的催化反应，比较常见的是气态和（或）液态反应物在固态催化剂表面进行的反应，因其在能源、化工、环境及材料等领域扮演着极其重要的作用，多相催化的研究长期以来一直是国际上的一个重要学科。多相催化反应机理或历程一般包括反应物（至少其中的一种）在催化剂表面上的化学吸附，吸附中间物的转化（表面反应）和产物脱附三个连续基本步骤。阐明一个多相催化反应的机理，需揭示有关催化剂的活性位（活性中心）、反应物在活性位的吸附活化模式和表面吸附中间物的结构和性质，吸附与催化反应的关系（如吸附分子之间反应或吸附分子与气相分子反应），催化剂表面活性部位如何在催化循环中获得再生以使催化反应能连续进行等。在确凿实验基础上获知多相催化反应机理和催化剂活性中心本质，对于反应条件的优化、现有催化剂的改进和新型催化剂的设计、新路线的开发、新产品的合成等具有不可或缺的重要指导作用，并为提高催化剂研制能力乃至在分子水平上设计催化剂提供重要的科学依据。

早期多相催化反应机理的研究一般局限于反应动力学的测试，不能提供反应物与催化剂之间作用本质的有关信息。随着近、现代科学仪器手段的发展，催化反应过程中的吸附态、中间物种及其表面结构等已能逐步被考察，如红外光谱（IR）、拉曼光谱（Raman）、透射电镜（TEM）和扫描电镜（SEM）等。特别是新近发展起来的原位（*in-situ*）表征方法和多种谱学手段的联用（operando spectroscopy），为获得催化剂表面的原位和动态信息提供广泛的渠道，结合以量子化学为代表的理论方法的发展以及相邻学科的促进，多相催化的研究和开发有了长足的进步，但颇有深度的研究还不是很多。主要是因多相催化剂内在的复杂性，如颗粒度大小不同，多种晶面共存，表面与体相组成差别悬殊（特别是在真实反应条件下的差异，而且目前尚无合适手段检测反应条件下催化剂表面层的组成），以及与载体的相互作用等，导致表面同时存在多种吸附位或活性位，在催化反应过程中这些表面位可能同时与反应物、中间体或产物分子发生作用，引起多相催化反应产物的分布较宽（即选择性差），原位表征过程中获得的信息复杂，而难以准确判定高选择性的活性位、活性物种和催化反应机理。故大多数多相催

化反应机理至今仍未探明，而被人们称为“黑箱”（black box）。如合成氨反应自应用以来已有近百年历史了，又如一氧化碳催化氧化是最简单的催化反应之一，但它们的反应机理仍然是目前催化研究的论题。

针对此类难题，多相催化研究与模型催化研究的结合通常能提供更为准确并令人信服的证据。模型催化研究是基于研制具结构规整性的模型催化剂表面，特别是在超高真空条件下研制原子水平清洁的模型表面，研究结构与催化活性/选择性的一一对应关系，并应用功能齐全的表面科学手段对模型表面的物理、化学性能进行全面深入表征，并结合无温度、压力差距的原位表征手段检测表面状态/活性物种，从而能得到更为准确的催化活性位本质、活性物种等信息，对催化反应机理进行更为完满的诠释。模型催化研究最近的一个成功例子是金纳米催化剂的研究。

自1987年报道金纳米催化剂负载在可还原的氧化物载体上有较好的CO催化氧化活性后，该体系的研究已成为最热门的催化研究课题之一。但其独特的催化性能、催化活性相/活性位及反应机理仍未被阐明，主要原因在于纳米颗粒的复杂性（颗粒度、与载体间的相互作用/接触、形貌、稳定性等）。Chen和Goodman应用模型催化研究手段，合成Mo(112)负载的具结构规整性的模型氧化物载体TiO_x，进而在该载体上合成具有单/双原子层厚度的结构规整金纳米膜（图1）。CO催化氧化活性测试表明，所合成的双原子层金纳米膜具有很高的催化活性，其催化活性较常规氧化物负载的金纳米颗粒（Au/TiO_2）高几十到上百倍（图1）；规整结构的双原子层金纳米膜具有显著高于单原子层膜的催化反应活性，充分表明具特殊催化性能的金纳米催化剂的活性位和活性相是与氧化物载体接触的第一和第二层金原子的结合，如图2所示。上述模型催化研究居于确凿的实验证据不仅成功地揭示纳米金催化剂的活性位本质，而且展示出金纳米膜催

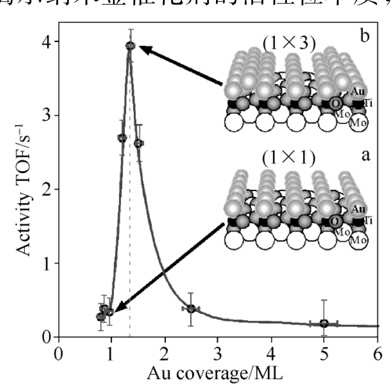


图1　金纳米膜的一氧化碳催化氧化活性

（a）单原子层金纳米膜，（b）双原子层金纳米膜

化剂具有比金纳米颗粒更高的催化活性。与纳米颗粒相比，纳米膜具有更高的材料利用率和催化活性位密度，而且具有均一的表面活性位，对设计高选择性的绿色催化有重要意义，可望成为新一代催化剂（图 2）。

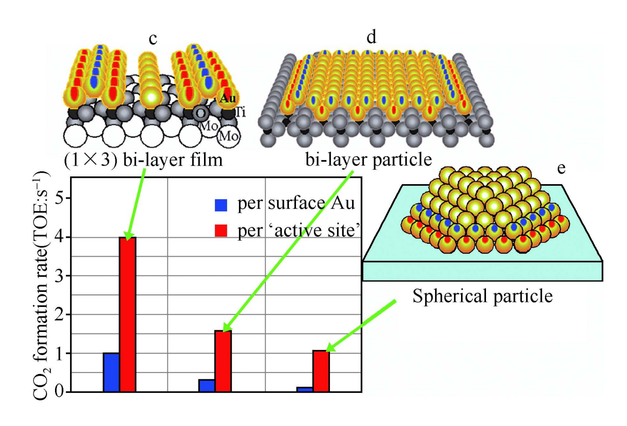


图 2 双原子层金纳米膜（c）、模型载体负载的金纳米颗粒（d）和高比表面剂载体负载的金纳米颗粒（e）的一氧化碳催化氧化活性以及催化活性位

模型催化研究虽然能够克服常规多相催化研究存在的固有内在难题，即表面的复杂性导致难以准确判定活性中心位和活性反应中间体，但目前模型催化的研究大多仅局限在金属的单晶表面，主要是因研制具结构规整性的模型催化剂表面，特别是氧化物载体负载的金属模型表面难度大，需有较大的仪器设备投入和海选模型催化剂表面的制备方法。另一个限制模型催化研究的因素是模型催化剂上反应产物的检测，因为单晶的表面积通常仅～1 cm^2/g，远小于粉末催化剂（～100 m^2/g），故模型表面催化反应产物的量很少，同时反应池壁的催化贡献以及反应原料气中可能含有的微量产物通常造成比较高的背景值，导致模型催化剂表面催化反应产物的准确检测存在困难。

因此借助现代表面科学手段，通过模型催化剂表面的设计/合成，研制对有关反应催化惰性以及尽量小体积的原位反应池，以建立准确的结构-催化性能关系；研发仅对表层敏感的原位表面组分测试（原位低能离子散射谱）和原子分辨谱学（针尖增强拉曼光谱）技术等，结合多种原位谱学/显微镜技术，并重视应用高时间分辨率的技术和方法，应用以量子化学为主的理论方法，在原子、分子水平上认知催化剂活性位本质和反应机理，比较和关联不同催化剂模型表面上特定化学键活化模式和选择性的控制因素，将会大幅提高催化学科的研究水平和在分子水平上的催化剂设计/研制。

参 考 文 献

[1] 黄开辉，万惠霖．催化原理［M］．北京：科学出版社，1983
[2] 刘化章．合成氨催化剂——实践与理论［M］．北京：化学工业出版社，2007
[3] 张鸿斌，廖代伟，万惠霖，蔡启瑞．金属催化剂上 N_2 加氢和 CO 加氢的机理及离子型助催剂的作用本质//万惠霖 等．固体表面物理化学若干研究前沿．厦门：厦门大学出版社，2006，96～131
[4] Chen M S，Cai Y，Yan Z，Gath K K，Axnanda S，Goodman D W．Highly active surfaces for CO oxidation on Rh，Pd，and Pt［J］．Surf．Sci．，2007，601：5326～5331
[5] Chen M S，Goodman D W．Catalytically active gold：From nanoparticles to ultrathin films［J］．Accounts of Chemical Research，2006，39：739～746
[6] Haruta M，Yamada M，Kobayashi T，Iijima S．Gold catalysts prepared by coprecipitation for low-temperature oxidation of hydrogen and of carbon monoxide［J］．J．Catal．，1989，115：301～309
[7] Valden M，Lai X，Goodman D W．Onset of catalytic activity of gold clusters on titania with the appearance of nonmetallic properties［J］．Science，1998，281：1647～1650
[8] Chen M S，Goodman D W．The structure of catalytically active gold on titania［J］．Science 2004，306 (5694)：252～255
[9] Weng W Z，Chen M S，Wan H L．Mechanistic study of partial oxidation of methane to syngas using in situ time-resolved FTIR and microprobe Raman spectroscopies［J］．The Chemical Record，2002，2：102～112
[10] Wang X，Liu Z，Zhuang M D，Zhang H M，Wang X，Xie Z X，Wu D Y，Ren B，Tian Z Q．Tip-enhanced Raman spectroscopy for investigating adsorbed species on a single-crystal surface using electrochemically prepared Au tips［J］．Appl．Phys．Lett．，2007，91：101105

撰稿人：陈明树　翁维正　万惠霖
厦门大学化学化工学院，hlwan@xmu.edu.cn

甲烷选择氧化制有机含氧化合物的高效催化体系

Efficient Catalytic System for Selective Oxidation of
Methane to Organic Oxygenates

在催化领域中有许多重要反应，其工业化将对人类社会产生巨大的影响，然而其中有些反应虽具有十分重大的应用背景且研究历史悠久，但因难度极高，目前尚不能实现。甲烷选择氧化制甲醇、甲醛等有机含氧化合物即属于此类高难度的催化反应。

在当今国际能源和资源供求竞争异常激烈的背景下，甲烷选择氧化直接制甲醇、甲醛等含氧化合物对于优化利用天然气、煤层气等作为非油基能源和化工原料具有重要的战略意义。然而，虽然国内外针对甲烷选择氧化制甲醇、甲醛的催化反应已开展了数十年的研究，迄今尚未找到该过程的高效催化剂。甲烷选择氧化反应的主要难点在于：① 甲烷 C-H 键不活泼，其活化常需要较苛刻的条件；② 相对于甲烷分子而言，目标产物分子（甲醇或甲醛）的反应性要高得多，在通常甲烷被转化的条件下，这些目标产物会迅速被转化为 CO、CO_2 等，因而很难在可观的甲烷转化率下获得较高的目标产物选择性。难以兼顾高效活化和选择转化也是许多其他低碳烷烃催化选择氧化所面临的共性科学问题。因此，以甲烷为代表的低碳烷烃 C-H 键的活化和定向转化被认为是催化领域的最富挑战性的难题之一[1]。

针对甲烷 C-H 键活化和选择氧化至今的研究可分为多相和均相催化体系两个方面。多相催化体系一般采用 500℃以上的高温，甲醛为主要产物，在所报道的众多的催化剂中，MoO_3/SiO_2、V_2O_5/SiO_2 等负载氧化物催化剂和 $FePO_4$、$Fe(MoO_4)_3$ 等复合氧化物催化剂表现了较好的催化性能[1]。近年来，通过在介孔分子筛 SBA-15 的规整的纳米孔道中构建高分散的 $FePO_4$、MoO_x 或 VO_x 小簇，可以进一步提高甲醛的生成速率。然而在这些多相催化剂上，甲醛的单程收率仍难于超过 5%，离工业化要求（>10%）尚有一定的距离。

与多相体系相比，均相体系的优势在于其反应条件较为温和。在甲烷活化和转化中研究得较多的均相催化剂是亲电性过渡金属化合物或配合物，如 Pt^{II}、Pd^{II} 等的配合物[3]。近年来，在利用金属有机化合物活化烷烃 C-H 键的研究方面已取得长足的进步，发现了一些能有效活化烷烃 C-H 键的金属有机配合物[4,5]。然而，能够实现甲烷高效转化的均相催化体系目前尚为数不多。其中，以发烟硫

酸为氧化剂、以 Pt^{II}-联嘧啶配合物为催化剂的体系，取得了引人注目的结果[6]。相关的甲烷转化反应可以式（1～4）表示：

$$CH_4 + H_2SO_4 + SO_3 \xrightarrow{Pt^{II}} CH_3OSO_3H + H_2O + SO_2 \quad (1)$$

$$CH_3OSO_3H + H_2O \longrightarrow CH_3OH + H_2SO_4 \quad (2)$$

$$SO_2 + 1/2\ O_2 \longrightarrow SO_3 \quad (3)$$

$$\text{Net：} CH_4 + 1/2O_2 \longrightarrow CH_3OH \quad (4)$$

在反应温度 220℃、甲烷压力 3.5 MPa 的条件下，甲烷转化率达 81%，硫酸氢甲酯的选择性达 90%。如果硫酸氢甲酯能以 100%的效率水解为甲醇（式 2），则利用该反应体系，可获得约 73%的甲醇收率[6]。该单程收率是目前有关甲烷选择氧化或氧化官能团化的所有报道中的最高收率。然而该体系的工业化却面临以下问题：① 将反应过程产生的 SO_2 回收并氧化为 SO_3 的成本很高；② 从发烟硫酸中水解硫酸氢甲酯获得 CH_3OH 时会产生大量的稀硫酸，处理成本高；③ 反应的转换频率（TOF）很低，至少需提高两个数量级。

存在于自然界某些生物体内的甲烷单加氧酶（MMO）可在常温常压下实施甲烷向甲醇的高效催化转化（式（5））

$$CH_4 + O_2 + NAD(P)H + H^+ \xrightarrow{MMO} CH_3OH + H_2O + NAD(P)^+ \quad (5)$$

近年来，在确定甲烷单加氧酶活性位结构和认识其作用机理的研究方面已取得显著进展（图 1 显示了水溶性甲烷单加氧酶的双核铁活性中心结构）。这些进展为模拟甲烷单加氧酶，构建新型高效甲烷选择氧化催化体系提供了可能。人们已经设计并合成了一些双核铁的配合物或多核铜的配合物以分别模仿水溶性甲烷单加氧酶（sMMO）和颗粒状甲烷单加氧酶（pMMO）的活性位[7,8]。其中一些单加

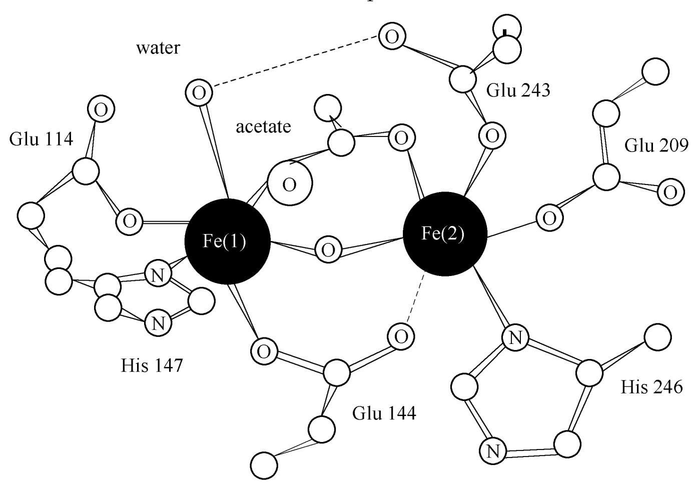


图 1　甲烷单加氧酶双核铁活性中心结构

氧酶的模型化合物在某些大分子烃的选择氧化反应中已经表现出较好的活性和选择性。然而迄今为止，可适用于甲烷选择氧化的相关模型化合物催化剂尚极为少见，且效果尚不理想[9]。

总之，甲烷选择氧化一步制甲醇、甲醛等含氧化合物是一具有重大应用背景但同时极富挑战性的难题。不论是在均相催化方面还是在多相催化方面，目前的研究现状离工业化要求均尚有一段距离。然而，迄今的研究积累无疑丰富了人们对甲烷 C-H 键活化和选择转化的认识，必然将为研制高效催化剂和构建高效催化体系提供坚实的基础。另一方面，近年来许多相关领域内所取得的研究进展也为该难题的突破提供了重要机遇。例如，各种新材料和新合成与制备手段的不断涌现，使得在分子或纳米尺度下的催化剂的可控合成方法不断完善，这为具有可控结构的催化剂的设计和合成提供了丰富的素材。超临界流体、离子液体等则为均相催化体系提供了全新的反应介质。此外，理论化学方法在模拟固体表面的活性位对包括甲烷在内的低碳烷烃分子的活化方面也已开始显示巨大的潜力[10]。因此，通过对生物体系甲烷单加氧酶的模拟和基于其他构思的新催化体系和新催化途径的设计以及新催化剂的研制，并深入探究甲烷分子和氧分子的活化和转化机制，有可能实现甲烷选择氧化制甲醇、甲醛这一重大挑战性难题的突破。这将需要催化化学（包括多相催化、均相催化、仿生催化）、酶化学、有机金属化学、合成化学和理论化学等领域的研究工作者的共同努力。

参考文献

[1] Arakawa H, Aresta M, Armor J N, et al. Catalysis research of relevance to carbon management: progress, challenges, and opportunities [J]. Chemical Reviews, 2001, 101 (4): 953～996

[2] Otsuka K, Wang Y. Direct conversion of methane into oxygenates [J]. Applied Catalysis A: General, 2001, 222 (1-2): 145～161

[3] Crabtree R H. Aspects of methane chemistry [J]. Chemical Reviews, 1995, 95 (4): 987～1007

[4] Labinger J A, Bercaw J E. Understanding and exploiting C-H bond activation [J]. Nature, 2002, 417 (6888): 507～514

[5] Bergman R G. Organometallic chemistry: C-H activation [J]. Nature, 2007, 446 (7134): 391～393

[6] Periana R A, Taube D J, Gamble S, et al. Platinum catalysts for the high-yield oxidation of methane to a methanol derivative [J]. Science, 1998, 280 (5363): 560～564

[7] Tshuva E Y, Lippard S J. Synthetic models for non-heme carboxylate-bridged diiron metalloproteins: strategies and tactics [J]. Chemical Reviews, 2004, 104 (2): 987～1012

[8] Chen P P Y, Yang R B G, Lee J C M, Chan S I. Facile O-atom insertion into C-C and C-H

bonds by a trinuclear copper complex designed to harness a singlet oxene [J]. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, 2007, 104 (37): 14570～14575

[9] Kirillov A M, Kopylovich M N, Kirillova M, et al. Multinuclear copper triethanolamine complexes as selective catalysts for the peroxidative oxidation of alkanes under mild conditions [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2005, 44 (28): 4345～4349

[10] Fu G, Xu X, Lu X, Wan H L. Mechanisms of methane activation and transformation on molybdenum oxide based catalysts [J]. Journal of the American Chemical Society, 2005, 127 (11): 3989～3996

撰稿人：王　野　万惠霖

厦门大学固体表面物理化学国家重点实验室，wangye@xmu.edu.cn

电催化表面结构效应

Surface Structure Effects in Electrocatalysis

电催化是涉及电化学、表面科学、材料科学等众多科学分支的交叉学科，广泛存在/应用于能源转换（燃料电池、超级电容器、化学电池、氢能等），环境（水处理、传感器、降解有机废料、臭氧产生等），新物质合成及材料制备（电有机合成、纳米材料、功能材料），电化学工程（氯碱工业、金属加工、成形、精饰），以及生物、分析等领域的电化学过程中。在高新技术方面电催化问题的解决亦起着关键的作用。

电催化剂是电催化基础和应用研究中的核心。对于电催化而言，虽然可在常温常压下通过控制电极电位改变界面电场达到控制涉及界面电荷转移的氧化或还原反应，但最关键之处还在于电催化剂与反应分子的相互作用导致反应体系活化能或反应途径的改变。因此，电催化剂的表面结构，电催化剂表面上反应物、中间体和产物分子的吸附、成键和转化，在界面电场变化和溶剂分子吸脱附等条件下发生的电催化剂表面结构重建等表面过程都将直接影响电催化的效率，也构成了电催化表面结构效应的主要研究内容。

电催化剂的表面结构包括原子排列结构、化学结构（不同化学元素及组成）以及相应的电子结构（费米能级、表面能带）。其中，在设计、制备和筛选电催化剂中能够有效调控的是原子排列结构和化学结构。对电催化表面结构效应的研究始于 20 世纪六七十年代，表面科学研究方法的发展（如超高真空电子能谱技术、扫描探针显微技术以及表面 X 射线光谱等）[1]，以及金属单晶电极的清洁和转移技术的建立[2]，特别是以金属单晶作为模型电催化剂可在原子排列结构层次获得对电催化表面活性位几何结构的认识[3,4]，极大地推动了在微观结构层次对“表面结构-电催化性能”的基础理论研究，而在分子水平对表面过程和反应机理的研究则得益于电化学原位光学光谱（红外、拉曼、紫外-可见光谱等）的建立和应用[5]。铂金属（具有最高活性和稳定性的元素）单晶面的结构随其在图 1 所示三角形坐标系中的位置不同而变化，并且可用特定的晶面指数（hkl）表示。通过研制不同原子排列结构的 Pt 单晶面开展系统深入的研究发现，那些具有高活性和高稳定性的晶面都是高指数晶面[5~7]，即晶面指数（hkl）中至少有一个大于 1。因为这些晶面具有开放的结构和高表面能，高密度的低配位表面原子和悬挂键，同时表面位处于短程有序而稳定。还发现不同原子排列结构的晶面具有

特定的电催化性能，如 Pt(210)不仅对甲酸电氧化而且对 CO_2 电还原都具有很高的催化活性和稳定性，再如 Pt(410)对 NO 的分解特别有效。

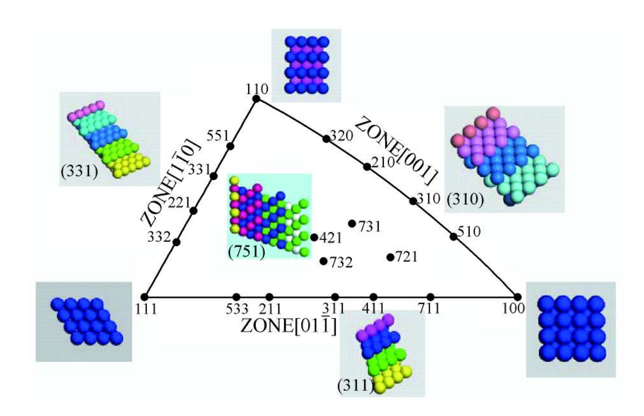


图 1　面心立方金属单晶面三角形坐标系（单晶立体投影）

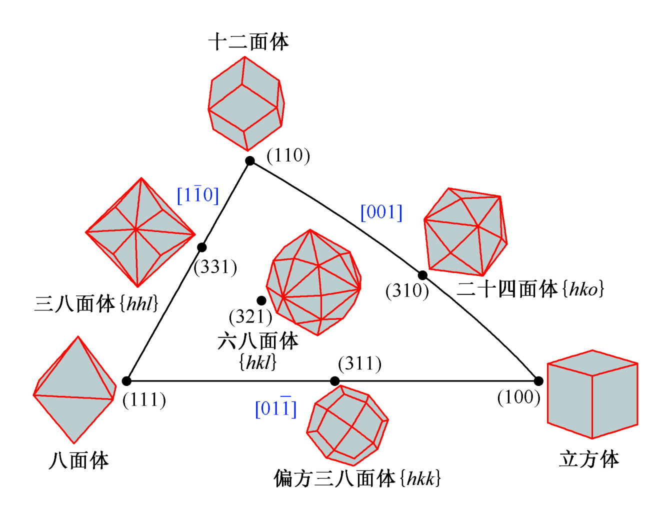


图 2　面心立方金属单晶多面体三角形坐标系（单形赤平投影）

在燃料电池、电合成等应用中，为了提高催化剂的利用率和降低成本，实际的电催化剂都是将金属及其合金制成纳米粒子并尽可能地分散负载到活性炭等导电基底上。根据表面结构效应研究的结果，进一步提高纳米催化剂性能的途径有二：其一是制备多元合金纳米催化剂调控其化学和电子结构[8]，其二是通过控制合成不同形状的催化剂纳米粒子，调控其表面原子排列结构[9]。图 2 所示三角形坐标系中的金属单晶多面体的表面结构与图 1 中位于相同坐标的金属单晶面的结构一一对应，显示了将金属单晶模型电催化研究中获取的“表面结构-电催化性能”的基础理论认识用于指导设计、研制和筛选高催化活性、高稳定性和高选择

性的实际应用型金属纳米催化剂的广阔空间和前景。

从基础和应用相结合考虑，电催化表面结构效应的难题包括以下主要方面：

（1）突破晶体生长趋于最低表面能这一规律的限制，发展纳米晶体的形状和表面结构控制合成新技术。针对催化实际电化学反应所需的特定表面结构，制备如图 2 中具有相应表面结构的高表面能纳米晶体催化剂；

（2）发展纳米粒子电催化剂表面结构的表征方法，并关联其电催化性能。金属单晶面具有周期性的长程对称性，而实际催化剂纳米粒子只有几个纳米的尺度，同时在电催化条件下，还有溶剂分子、界面电场等因素的影响，给现存的表征技术带来极大的挑战；

（3）结合理论（DFT，MD 等）和实验研究，揭示电催化活性位的本质。探明针对不同反应的电催化活性位的几何结构、化学结构和电子结构；

（4）大幅度提高固/液界面电位响应和传输速度，发展超快时间分辨研究方法（包括电化学方法和各种原位谱学方法），获取电催化剂表面活性位的变化规律及其与反应分子的相互作用机制和过程。

科学家目前对上述各个方面已经进行了卓有成效的努力，如通过发展电化学控制合成方法已经可以制备高表面能的 Pt 纳米晶体催化剂[10]。但这仅仅只是开始，离电催化表面结构效应难题的解决还相当遥远。可以预期，随着电催化和相关学科研究的不断深入，特别是科学技术水平的不断提高，更多不同学科的参和交叉在逐步解决这一难题的过程中，必将推动电催化基础理论的不断突破和相关重大应用的不断发展。

参 考 文 献

[1] Lipkowski J，Ross P N. Imaging of surface and interfaces [M]. New York：Wiley-VCH，Inc.，1999

[2] Clavilier J，Durand R，Guinet G，Faure R. J. Electroanal. Chem.，1981，127：281～287

[3] Adzic R R，Tripkovoc A V，O'Grady W E. Structural effects in electrocatalysis [J]. Nature，1982，296：137～138

[4] Sun S G，Clavilier J. Electrochemical study on the poisoning intermediate formed from methanol dissociation at low index and stepped platinum surfaces [J]. J. Electroanal. Chem.，1987，236：95～112

[5] Sun S G，Christensen P A，Wieckowski A. In situ spectroscopic studies of adsorption at the electrode and electrocatalysis [M]. Amsterdam：Elsevier，2007

[6] Sun S G，Chen A C，Huang T S，Li J B，Tian Z W. Electrocatalytic properties of Pt (111)，Pt (332)，Pt (331) and Pt (100) single crystal electrodes towards ethylene glycol oxidation in sulphuric acid solutions [J]. J. Electroanal. Chem.，1992，340：213～226

[7] Vidal-Iglesias F J，Solla-Gullo J，Montiel V，Feliu J M，Aldaz A. Ammonia selective oxida-

tion on Pt (100) sites in an alkaline medium [J]. J. Phys. Chem. B, 2005, 109: 12914～12919

[8] Markovic N N, Ross Jr P N. Surface science studies of model fuel cell electrocatalysts [J]. Surf. Sci. Report, 2002, 45: 117～220

[9] Ahmadi T S, Wang Z L, Green T C, Henglein A, EL-Sayed M A. Shape-controlled synthesis of colloidal platinum nanoparticles [J]. Science, 1996, 272: 1924～1925

[10] Tian N, Zhou Z Y, Sun S G, Wang Z L, Ding Y. Synthesis of tetrahexahedral platinum nanocrystals with high-index facets and high electro-oxidation activity [J]. Science, 2007, 52 (9): 1187～1195

撰稿人：孙世刚

厦门大学固体表面物理化学国家重点实验室，sgsun@xmu.edu.cn

减少机动车尾气污染的新型催化剂

New Catalyst for Automobile Exhaust Removal

自从1886年诞生以来，汽车给人们的生活和工作带来了极大的便利，汽车产业也已经发展成为近现代物质文明的支柱之一。但是，在汽车产业高速发展、汽车产量和保有量不断增加的同时，汽车也给人类和环境带来了巨大的负面影响，汽车尾气污染就是其一。1943年发生在美国加利福尼亚州洛杉矶市的光化学烟雾就是汽车尾气造成的。

汽车尾气的主要污染物有一氧化碳（CO）、碳氢化合物（HC）和氮氧化物（NO_x）。目前广泛采用的适用于大量在用车和新车的尾气净化技术是三效催化转化器技术，其核心是三效催化剂。当发动机工作时，尾气经排气管进入催化器，其中NO_x与CO、H_2等还原剂在催化作用下分解成N_2和O_2；而HC和CO分别与废气中残存的O_2及前一反应生成的O_2在催化作用下充分氧化，生成CO_2和H_2O。由于三效催化器中催化剂是蜂窝结构，蜂窝表面涂有催化材料，与废气的接触表面积非常大，所以其净化效率很高。当发动机的空燃比（即空气和燃料的比例）处在接近理论空燃比附近（A/F=14.63）时，三效催化剂可将90%的HC和CO及70%的NO_x同时净化掉。因为可以同时净化三种污染物，因此这种催化器被称为三效催化转化器（图1）。

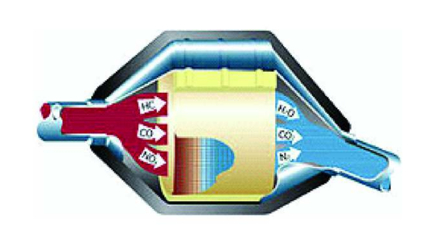


图1　汽车三效催化转化器及催化剂示意图

自从20世纪60年代美国首先研究成功净化汽车排气的球形催化剂至今，汽车净化催化剂已走过40余年的历程。汽车排气催化剂通常由载体、活性组分和助剂组成。载体从最初的球形氧化铝发展到现在的堇青石蜂窝陶瓷和蜂窝状合金金属，它起承载催化剂的作用，在蜂窝陶瓷上常涂覆一层氧化铝涂层（也称第二载体）；活性组分是发挥催化作用的关键材料，负载在涂层中，常用贵金属（铂Pt、铑Rh、钯Pd）及过渡金属（如铜Cu、镍Ni、钴Co、铁Fe等）氧化物；

助剂是帮助活性组分发挥催化作用的材料，负载在涂层中，常用稀土材料（如铈Ce、锆Zr、镧La等）。研究表明，CeO_2具有很好的储氧功能，但其在高温下易烧结，而加入Zr则可抑制CeO_2的烧结。因此，铈锆固溶体$Ce_{1-x}Zr_xO_2$（$0<x<1$）因具有良好的抗老化性能、低温还原性能和较高的储氧能力，被广泛用作汽车催化剂的助剂。汽车催化剂各组成部分的材料及制备工艺都对其最终使用性能有着重要影响。

目前，市场上占主导地位的汽车催化剂为铂族金属（Pt-Rh-Pd）或铂族金属-稀土催化剂。Pt和Pb用于CO和HC的氧化，Rh用于NO_x的还原。在汽车催化剂研究和应用过程中，新型催化剂也不断地被开发出来，如ABO_3钙钛矿型催化剂（如$LaCoO_3$）、分子筛催化剂（如Cu-ZSM-5）、稀土（主要是Ce、Zr、La）催化剂、低贵金属含量催化剂、电加热催化剂、紧密耦合催化剂、稀薄燃烧催化剂等。新的工艺和技术也被应用于催化剂的制备中，其中最主要的是纳米技术。各种类型的催化剂在具有一定优势的同时，又在其他方面有一定的缺点。如贵金属催化剂，虽然其催化活性高，但其价格昂贵、易中毒、高温稳定性差、适用空燃比范围小。

为保持汽车、发动机动力性和燃油经济性，汽车催化剂的性能要求比工业催化剂苛刻得多。汽车催化剂要具有良好的催化活性（净化效率高），良好的选择性（净化CO、HC和NO_x），较长的寿命（抗中毒和失活），适宜的物化性能（抗振动和冲击），良好的低温起燃性能（汽车冷启动阶段的净化），良好的流动特性（空阻小，发动机背压小），兼具消声作用，较小的质量和体积（便于安装和更换），不产生二次污染等。而这些要求中有些是相互矛盾的，只能有侧重地兼顾。如为解决冷启动问题，使催化剂快速起燃，可将催化剂安装在靠近发动机排气歧管处，使催化剂能更快地达到起燃温度，但同时催化剂的正常工作温度也将大大提高，易引起表面积收缩、烧结和晶粒长大，导致催化剂活性大幅下降。为使催化剂活性组分与排气有大的接触面积，蜂窝孔道要尽可能多，涂层表面要粗糙一些，但这样就会大大增加空阻和背压，影响发动机性能。因此，如何协调好对催化剂的这些要求，是催化剂研制和开发中的难点之一。

满足上述苛刻要求，一直以来而且在今后不断的研究中，都是汽车催化剂研究者的目标，而其重点又在于高温稳定性、抗中毒及低的起燃温度等。

贵金属催化剂适宜的空燃比范围窄，不能满足稀燃（氧过剩）条件下汽车尾气的净化；而我国燃油中苯系物、不饱和烯烃和硫含量仍较高，铂族金属催化剂对此不能很好的适应；且我国铂族金属资源十分有限，使得催化剂的成本高。因此，研究开发新型低成本高性能的非铂族金属催化剂、进一步降低用量和以稀土为主、添加其他贱金属氧化物制成非铂族金属汽车尾气净化催化剂已成为研究的重要方向之一。

为了提高燃料利用率和减少产生温室效应的CO_2的排放量，贫燃（14.7<空燃比<22）汽油发动机被开发出来。在贫燃状况下，催化剂能有效地控制 CO 和 HC 的排放，但对NO_x的还原能力大大下降，因此，在贫燃条件下能有效还原NO_x的催化剂也是重点研究方向之一。

参 考 文 献

[1] Libby W F. Promising catalyst for auto exhaust [J]. Science，1971，171：499

[2] Tamaru K，Mills G A. Catalysts for control of exhaust emissions [J]. Catalysis Today，1994 (22)：349～360

[3] Church M L，Cooper B J，Willson P J. Catalysts in automobiles：a history [J]. Automotive Engineering，1989，97 (6)：69～75

[4] Funabiki M，Yamada T，Kayano K. Auto exhaust catalysts [J]. Catalysis Today，1991，10：33～43

[5] Labhsetwar N K，Watanabe A，Biniwale R B，Kumar R，Mitsuhashi T. Alumina supported，perovskite oxide based catalytic materials and their auto-exhaust application [J]. Applied Catalysis B：Environmental，2001，33：165～173

[6] Trovarelli A. Catalytic properties of ceria and CeO_2-containing materials [J]. Catal Rev-Sci Eng，1996，38 (4)：439～520

撰稿人：王亚军

北京理工大学机电工程学院，yajunwang@bit.edu.cn

温室气体的捕集、储存和转化

Capture，Storage and Conversion of Greenhouse Gases

由于全球对化石燃料的依赖，工业和人类生活过程中产生的废气排放量日益增加，由此导致的空气污染和温室效应已严重地威胁着人类赖以生存的地球环境，减少温室气体的排放量已成为人类共同关注的热点问题。

控制温室气体排放，减缓气候变化是我国实施可持续发展战略的重要组成部分。CO_2是引起全球气候变化的最主要的温室气体之一，大气中的CO_2可以通过陆地生态系统中的植被、微生物和土壤，以及海洋生态系统中的浮游生物被吸收，但是它们所产生的效果十分有限，需要通过其他途径减少CO_2向大气中的排放，图1是目前主要的CO_2捕集方法。

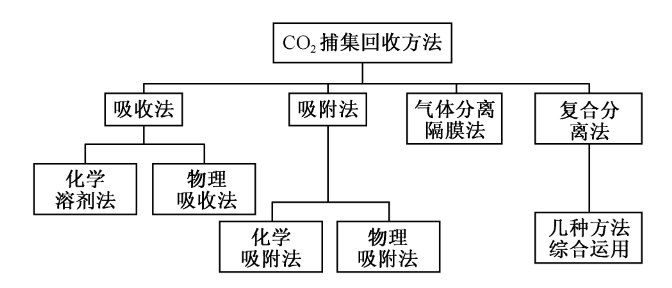


图1　目前主要的CO_2捕集方法

在CO_2储存方面，欧美等发达国家已经开展了大量研究工作（表1），有些已进入示范工程和应用阶段，而我国CO_2储存技术的相关研究还处于起步阶段。因此，必须尽快开展温室气体的资源化利用和储存技术研究，寻找既能减少温室气体排放量，又不影响我国经济发展速度的对策。CO_2的捕集、储存和转化对于我国及全球环境保护和可持续发展具有重要意义。

CO_2捕集方法还存在回收效率低、能耗高和费用高等问题，需要从以下方面开展深入研究：①在已有的CO_2回收方法的基础上，开展对CO_2捕集技术的研发，以相对较低的成本消耗量提供大量高纯CO_2，从而为CO_2储存提供经济、可靠的原料来源；②确定最佳技术手段、工艺流程和运行参数，进行相关技术设备的研发，进一步解决捕集过程中的成本问题。通过高效分离溶剂及材料的分子设计、特大型分离设备强化和过程优化、膜分离和膜吸收的传质机理和传质强化等

表 1 目前各国开展的 CO_2 地下储存系统研究工作

国家	资助者	主要研究者	主要目的
欧洲各国	欧盟“GESTCO”计划	丹麦、英国、荷兰、挪威、德国、希腊、比利时和法国的 8 个地质调查部门	对全欧的潜在储存量进行评估
丹麦等 4 个国家	欧盟“CO_2 STORE”研究项目		开展 CO_2 储集区地质特征、地球化学模拟、CO_2 在储层长期储存的行为等的研究
美国	美国能源部	Sandia、Lawrence Berkeley 等国家实验室及犹他州大学等多家高校联合开展研究	通过试验、模拟和工程等方面的实际工作，对 CO_2 地下储存技术在实施过程中可能遇到的问题开展全面的研究
加拿大	加拿大政府	阿尔伯达研究院	通过计算机模拟分析 CO_2 在含水层的流动、扩散及其与矿物的化学反应过程，明确 CO_2 的储存机制
	能源署“SACS”国际合作研究计划	国际共同研究体	在加拿大的维宾油田，采用多种物理和地球化学探查方法，监测 CO_2 促进石油开采的过程
澳大利亚	“GEODISC”计划	澳大利亚联邦科学和工业组织石油资源研究院及多家大学和研究机构共同参与	寻找合适的储存场所和开发相关的调查评价技术
日本	经济产业省和新能源技术综合开发机构	地球环境产业技术研究机构会同十几所大学共同实施	通过综合研究确立适合日本自然和经济技术条件的分离概念

耦合过程等方面的基础研究，以可接受的低代价完成对烟道气的二氧化碳捕集分离。

开展 CO_2 地质封存，由于储存能力大、处置成本相对合理和可操作性较强，特别是在提高油气采收率（CO_2-EOR）以及强化煤层气采出（CO_2-ECBM）的成功实践，已经受到广泛的关注，成为实施 CO_2 减排极具潜力的有效途径和方法。目前 CO_2 封存与资源化利用研究还需要重点解决以下关键科学问题：CO_2 强化采油的技术工程和科学基础；CO_2 深层煤层气采出储存的技术工程和科学基础；CO_2 海洋储存的技术与生态效应基础研究；CO_2 碳酸化固定的过程强化、环境净化效应与介质再生循环；CO_2 资源化利用的分子活化机理和绿色反应新路径

设计；CO_2化学转化的过程优化、反应-分离耦合与过程强化；多系统共生耦合的 CO_2资源循环利用系统集成与固碳效应等。

20 世纪 90 年代以来，以催化为主的 CO_2综合利用技术已取得了较大的进展，但催化效率与催化剂的成本问题仍然是二氧化碳综合利用工业化的障碍。要解决温室气体的捕集、储存和转化这些难题，仍然需要科学家们的不懈努力。

参 考 文 献

[1] 费维扬，艾宁，陈健．温室气体 CO_2的捕集和分离——分离技术面临的挑战与机遇 [J]．化工进展，2005，24 (1)：1～4

[2] 张卫风，俞光明，方梦祥．温室气体 CO_2的回收技术 [J]．能源与环境，2006，3：26～28

[3] 包炜军，李会泉，张懿．温室气体 CO_2矿物碳酸化固定研究进展 [J]．化工学报，2007，58：1～9

[4] 张瑞成．CO_2驱采油实现温室气体减排研究概述 [J]．石油规划设计，2007，18：28～29

[5] 张阿玲，方栋主编．温室气体 CO_2的控制和回收利用 [M]．北京：中国环境科学出版社，1996

[6] 温室气体（CO_2）控制技术及关键问题．香山科学会议第 279 次学术讨论会综述．http://www.xssc.ac.cn/Web/ListConfs/ConfBrief.asp?rno=956

[7] 邢继俊，赵刚，程建润．加快工作部署　迎接我国低碳经济时代．中国科技产业网，http://www.kejicy.com/cmsreleasesys/zgkjcy/infodetailed.aspx?id=1388

[8] Wu Z X，He J K，Zhang A L，et al. A macro-assessment of technology options for CO_2 mitigation in China's energy system [J]. Energy Policy，1994，22：907～913

[9] Bates E D，Mayton R D，Ntai I，et al. CO_2 capture by a task-specific ionic liquid [J]. J. Am. Chem. Soc.，2002，124：926～927

[10] Freni S，Cavallaro S，Donato S，et al. Experimental evaluation on the CO_2 separation process supported by polymeric membranes [J]. Mater. Lett.，2004，58：1865～1872

撰稿人：张　涛

南开大学化学学院，tjdxzky@mail.nankai.edu.cn

石油生物催化脱硫

Biocatalytic Desulfurization of Oil

石油中含有大量的硫（质量分数约为 0.03 %～7.89 %）。当石油燃料（如汽油和柴油）燃烧时，放出大量的硫氧化物（SO_x）气体，不仅能导致酸雨，而且还能使发动机尾气净化系统的三效催化剂（脱除汽车尾气中的一氧化碳 CO、氮氧化物 NO_x 及非甲烷烃 C_xH_y）产生不可逆中毒。因此，随着人们环保意识的加强，各国政府纷纷立法，要求逐渐减少石化产品中的硫含量。例如在美国，从 2006 年起柴油中的硫含量要求小于 15 ppm，而欧洲将在 2009 年 1 月 1 日以后，硫含量控制在 10 ppm 以下，预计在 2015 年后发达国家将使用硫含量低于1 ppm 的近乎无硫的柴油。因此，石油脱硫成为炼油工业中的一个主要问题。

现在，工业上所使用的脱硫方法主要是加氢脱硫（hydrodesulfurization，HDS）。HDS 技术是在过渡金属硫化物催化剂的作用下，对石油进行高温高压下的脱硫处理，将有机硫化合物转变为 H_2S，再通过克劳施（Claus）工艺进一步还原为单质硫。加氢脱硫能有效地脱除燃油中的硫醇、硫醚、二硫化物、噻吩及其衍生物以及二苯并噻吩等。然而，这种方法很难脱除燃油中的 4,6-二甲基二苯并噻吩（4,6-DMDBT）及其衍生物，因而使得燃油的超深度脱硫变得非常困难。要想用加氢脱硫的方法将燃油中的硫脱至超低硫水平，必须在更加苛刻的操作条件下进行，如提高反应温度，增加操作压力，使用更高的氢油比等，这势必大大增加设备投资费用和操作费用。因此迫切需要寻找新的更加廉价的石油脱硫方法。

近年来，迅速发展中的生物催化脱硫（BDS）技术将成为 21 世纪较廉价的降低石油产品硫含量的有效途径之一。BDS 技术是在温和的条件下，利用适宜的细菌或酶代谢过程催化特定的脱硫反应，释放出硫而将烃类保存下来的过程。细菌的生存是以硫而不是碳为能源。在生化反应过程中，细菌或酶可以再生或自身补充[1]。

BDS 与 HDS 相比较，具有如下潜在的优点：①可在低温低压下操作；②成本低，BDS 比 HDS 投资少 50 %、操作费用少 10 %～15 %；③灵活性好，可用于处理各种物流，如原油、石脑油、中馏分油、FCC 汽油、渣油等；④不需要氢气，节省能源，减少 CO_2 排放量；⑤能有效脱除 HDS 装置难于处理的含硫杂环化合物，如 4,6-二甲基二苯并噻吩，而这是传统的 HDS 技术很难解决的[2]。

美国能源生物系统公司（EBC）开发了一个生物脱硫工艺[3]。该工艺过程如下：首先将细菌、苏打以及细菌营养液混合；第二步是细菌中的酶将硫原子氧化，然后将部分 S—C 键断开生成苯酚苯磺酸；第三步是苯酚苯磺酸脱除磺酸基，生成 2-羟基联苯。据报道，该公司已将该技术进行中试，将 HDS 与该技术组合，可以生产出低于 50 ppm 的超低硫柴油。该工艺的脱硫路线如图 1 所示。在该路线中有四种酶（dszA、dszB、dszC 和 dszD）起催化作用。酶只选择性地切断二苯并噻吩 DBT 分子中的 S—C 键，将硫原子氧化成亚硫酸盐或硫酸盐进入水相除去，DBT 的骨架被转化成羟基联苯仍留在油中，对烃类不发生降解作用。

DBT-MO(dszC) dszD NADH, $FMNH_2$, O_2
DBT-MO(dszC) dszD NADH, $FMNH_2$, O_2
DBT-MO_2(dszA) dszD NADH, $FMNH_2$, O_2
HO　S　O^-　O
HPBS desulfinase(dszB)
HO　+ SO_3^{2-}

图 1　二苯并噻吩（DBT）生物脱硫路线示意图[4]

近二十年来生物脱硫的最大进展是重组 DNA 技术用于生物脱硫催化剂的制备和纯化。任何具有催化脱硫功能的基因都可以通过聚合酶链式反应（PCR）等技术进行大规模复制，获得大量有用的 DNA。

Rhodococcus sp. *Strain* X309 是最早在分子水平上研究的菌株之一。DBT 脱硫表型可用位于细胞质中的 4Kb 线状质粒来表示，上面有 dszA、dszB、dszC 基因，这些基因组成一个操纵子，然后在一个启动子的控制下，在同一方向转录，编码为三个蛋白质 DszA、DszB、DszC。这些基因已被克隆、测序，而且它们的表达产物，也已被纯化出来。

原始的 *Rhodococcus* 生物脱硫催化剂活性和选择性低、稳定性差，很难实用化。1999 年美国能源生物系统公司（EBC）声称可以提供宽范围的重组微生物。采用直接培育和基因混组的方法可以提高催化剂的活性和选择性，新催化剂不含 DszB 或者不含 DszA 和 DszB，反应停留在砜或亚磺酸盐副产品。这些副产品易于回收。且较 HDS 的副产物硫磺价值高得多，可以用来生产油田三次采油用的表面活性剂。

虽然近 20 年来，BDS 技术取得了很大的进展，但在实现工业化之前仍有许

多问题需要解决，存在的问题主要有两个方面：一是生物催化剂的发展，如细菌对含硫杂环芳烃的代谢机理还不十分清楚；生物催化剂性能仍有待于提高，包括催化剂的活性、选择性和寿命等；菌种的选择，生物催化剂的生产和再生等问题。二是BDS技术的工艺和工程问题，包括新型生物反应器的设计、分离技术（油、水和生物催化剂的分离）、副产品的处理以及如何提高产品的质量等。

虽然BDS技术尚处于研究开发阶段，但是，近年来随着生物酶化学、遗传学和生物工程等学科的发展，国际上（如在美国、欧洲、韩国和日本等国家）对生物催化脱硫技术的研究十分活跃，已经取得了一些重要的研究成果，预计在不久的将来，BDS技术将实现工业化生产[5~7]。

参考文献

[1] 杜长海，马智，贺岩峰，秦永宁. 化工进展，2002，21（8）：569
[2] Pidding C S，Kovacevich B R，Rambosek J. Appl. Environ. Microbiol.，1995，61（2）：468
[3] Monticello D J. Chemtech，1998，28（7）：38
[4] Monticello D J. Current Opinion in Biotechnolgy，2000，11：540
[5] Alves L，Melo M，Mendonca D，et al. Enzyme and Microbiol Technology，2007，40：1598～1603
[6] Caro A，Boltes K，Leton P，et al. Biodegradation，2008，19：599～611
[7] Chen H，Zhang W J，Chen J M，et al. Bioresource Technology，2008，99：3630～3634

撰稿人： 蒋宗轩
中国科学院大连化学物理研究所，zxjiang@dicp.ac.cn

高效率热电材料

High Efficiency Thermoelectric Materials

太阳能资源丰富，是新型可再生能源之中的首选，是解决未来能源短缺问题的有效途径。就目前太阳能利用技术状况来说，主要有两个方面，一是太阳能热利用技术；二是太阳能光伏技术。太阳能电池可将光能转换成电能，有没有类似的方式可将热能直接转换成电能？答案是肯定的——热电材料。

热电材料是一种将热能转换成电能或反过来以电能致冷的材料，在热电发电和制冷、恒温控制与温度测量等领域具有极为重要的应用前景。热电材料主要是利用材料的热电效应。热电效应是电流引起的可逆热效应和温差引起的电效应的总称，它包括相互关联的三个效应：Seebeck（泽贝克）效应、Peltier（佩尔捷）效应、Thomson（汤姆孙）效应。1823 年，Seebeck T. 发现把两种不同的金属导体或导电类型不同的半导体首尾相连构成一个闭合回路，而把回路的两个接头分别置于不同的温度，则在回路中有电流通过，这种电流的大小与接头温度的差别成正比。这种由于温度的差别而产生电流的效应被称为热电效应或泽贝克效应。热电效应最早期的主要应用是作为热电偶温度计。Peltier 效应是 Peltier 在 1834 年发现，当两种不同导体组成回路的接点有微小电流流过时，接点上将产生吸放热现象，改变电流方向，吸放热也随之反向。Thomson W. 采用能量守恒定律分析了热电现象并预测了第 3 种热电效应即 Thomson 效应，它是指：若电流流过有温度梯度的导体，则在导体和周围环境之间将进行能量交换，可表示为，当电流流过一个单一导体，且该导体中存在温度梯度，就会有可逆的热效应产生，称为 Thomson 效应。热电材料的不同效应可以有不同的应用。

热电效应的主要应用有两个方面（图 1）：一是热电发电。现有的应用包括宇宙飞船中的电源，以及军事上用炊火发电等特殊电源（日本和美国都有制造）。热电发电具有最广泛应用潜力的是废热发电，这可以节省大量能源。另一个应用是热电致冷，包括电冰箱、电子集成电路中温度过热的控制，以及汽车上的自动温控椅等。热电冰箱也称为固体冰箱，因为它不用传统的压缩机而只用半导体器件。与传统冰箱相比，固体冰箱系统简单，轻便可靠，无噪声，寿命长，而且非常环保。

衡量热电材料性能指标的一个重要参数就是优值系数：$Z=-\sigma S^2/\kappa$。其中 S 是材料的温差电动势率（Seebeck 系数）；σ 是材料的电导率；κ 是热导率，包括

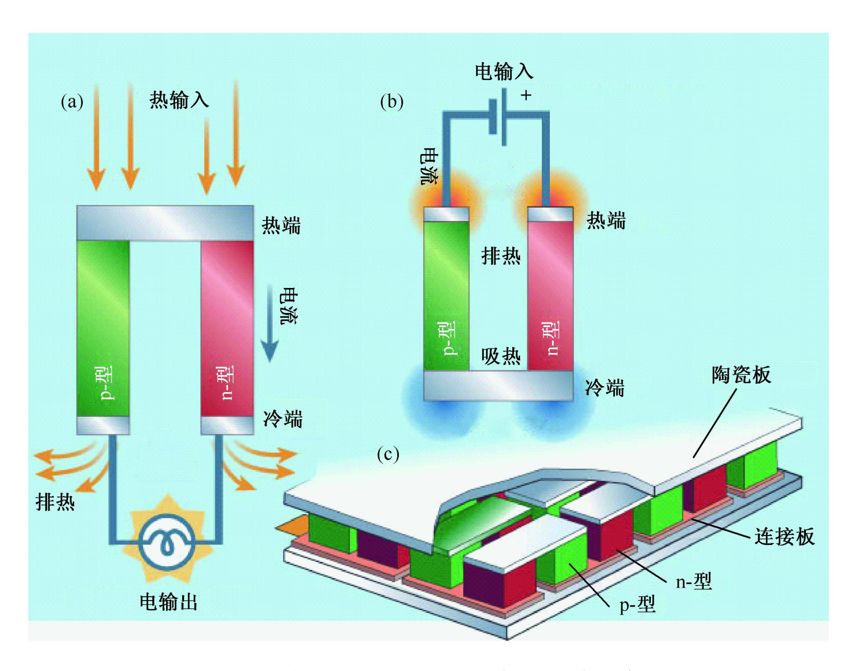


图 1　热电材料温差发电、加电致冷示意

晶格热导率 κ_L 和电子热导率 κ_e。σS^2 被定义为材料的功率因子，σ 越大，表示电流通过热电材料的电阻越小，由于产生焦耳热而造成的热电性能降低也就越小。κ 越小，表示从热端到冷端的导热损失越小，有利于提高材料的热电性能。从以上关系可以看出，好的热电材料应该具有很好的导电性和很差的导热性，这本身常常是一对矛盾。因为一般电的良导体（如各种金属）都是热的良导体，而导电好但导热差的材料很难找到。

因为 Z 的物理量纲是 $1/T$（其中 T 是温度），所以人们常用更方便的无量纲的物理量 ZT 来衡量材料的热电效率。目前一般热电材料的热电优值 ZT 只达到 1.35 左右，而 ZT 值从热力学角度上来讲是没有上限的。只有将 ZT 值提高到 3 以上时，热电转换技术才能在经济上与传统的机械式能量转换模式竞争。

常见的良好的热电材料多由 Bi、Te、Pb 等元素构成，目前比较成熟的热电材料主要有三种：适用于室温区的 Bi_2Te_3 系材料，适用于中温区温差发电的 PbTe 系材料，适用于高温区温差发电的 SiGe 合金等。其他热电材料如稀土热电材料 RM_4X_{12}（R 代表 La，Ce，Pr，Nd 或 Eu；M 为 Fe，Ru 或 Os；X 为 P，As 或 Sb），可用在适于外层空间的电源，但这一技术用于诸如把汽车发动机废热转变成电流时成本较高，效率也很低。Na-Co-O 系和 Ca-Co-O 系氧化物热电材料，可以在氧化气氛里高温下长期工作，其大多无毒性，无环境污染等问题，且制备简单，因而受到人们的关注。

目前热电材料最大的难题是效率低，由热电材料制成的商用热电板，多以Bi-Te、Sb-Te合金为主，效率约在5%左右。若要进一步提高 ZT 值，则需要开发新的制备方法。纳米技术的发展，为热电材料的研究和发展带来新生，带动了全球研究纳米热电材料的热潮。

一般认为，纳米颗粒或纳米尺寸的空洞可以提高 ZT 值，这是由于杂质相为纳米尺寸，这一尺寸与声子平均自由程相近，而远小于电子（或空穴）的平均自由程。因此，当声子在晶格内运动时，被散射概率增加，热导率降低，而电导率不受明显影响，从而整体上提高了 ZT 值。实验研究表明，在热电材料中掺入纳米尺寸的杂质相，可以显著降低热电材料的热导率，提高热电材料的 ZT 值。杂质相可为绝缘体、半导体或金属纳米颗粒，也可以是纳米尺寸的空洞。掺入杂质相的方法按掺杂途径可分为两种：一种是从材料外部引入，另一种是从材料内部原位析出。

最近研究发现超晶格能提升 ZT 值到 2～3，对应热电效率可达15%～20%。超晶格由两种不同材质的薄膜相互叠加而成，每层薄膜的厚度约为 5 nm。当声子穿过超晶格中的层层薄膜时，会受到薄膜间界面的散射，阻碍声子的传递，导致晶格热导率（κ_L）变小，整个分母值降低，优值系数 ZT 增大。但要将超晶格中只有几纳米厚的交互相间的两种薄膜，叠加到～1 mm 实用的厚度，则需要上百万层，成本非常昂贵。使用纳米线有可能克服这一问题，虽然纳米线的直径只有 20 nm 左右，长度却可达 0.1 mm，已接近实用尺度。例如，通过改变 Si 纳米线的尺寸以及掺入不同浓度的杂质后，ZT 值在 200 K 时可达到 1 左右，比 Si 块体材料大了将近 100 倍。由 RTI 研制的 Bi_2Te_3/Sb_2Te_3 超晶格的热电系数达到2.4，林肯实验室（Lincoln Lab）研制的 PbSeTe/PbTe 量子点超晶格的热电系数达到了 3.8。日本大阪大学教授山中伸介和美国俄亥俄州立大学的科研人员合作使用铅和稀有元素碲的化合物并添加少量铊，开发出了一种新型热电转换材料，其效率约达到常规热电转换材料的 2 倍。新材料在 500℃左右的温度下热电转换效率达到百分之十几，而常规热电转换材料的效率只有 7%～8%，它可以直接将汽车的尾气（图 2）转化为电力。如果覆盖纳米金属薄膜，新材料可在更低温度条件下高效率地发电，从而使原本会浪费掉的能量得到有效利用。试想一下，如果将逃逸的热能转换成电力，这会对世界能源格局产生巨大影响，而且还将大大减少二氧化碳的排放。

目前，这些纳米热电材料大多只是大学或国家实验室的研究项目或小型企业的研制产品，还没有达到实用要求。如何通过计算机的模拟，最有效地寻找和发展在不同条件下工作的最优化的热电材料，如何大规模、低成本和稳定地制造这些材料，如何对这些材料原子结构和特征进行测试和了解等，都是高效率热电材料需要努力研究的课题。



图 2 新型热电材料“掺铊碲化铅”有望直接将汽车尾气转化为电力

参 考 文 献

[1] Boukai A I, Bunimovich Y, Tahir-Kheli J, et al. Silicon nanowires as efficient thermoelectric materials [J]. Nature, 2008, 451: 168～171

[2] Hochbaum A I, Chen R K, Delgado R D, et al. Enhanced thermoelectric performance of rough silicon nanowires [J]. Nature, 2008, 451: 163～167

[3] Heremans J P, Jovovic V, Toberer E S, et al. Enhancement of thermoelectric efficiency in PbTe by distortion of the electronic density of states [J]. Science, 2008, 321: 554～557

[4] Vining C B. Semiconductors are cool [J]. Nature, 2001, 413: 577～578

[5] Venkatasubramanian R, Siivola E, Colpitts T, O'Quinn B. Thin-film thermoelectric devices with high room-temperature figures of merit [J]. Nature, 2001, 413: 597～602

[6] Terasaki I, Sasago Y, Uchinokura K. Large thermoelectric power in $NaCo_2O_4$ single crystals [J]. Phys. Rev. B, 1997, 56: R12685～R12687

[7] Dresselhaus M S, Chen G, Tang M Y, et al. New directions for low-dimensional thermoelectric materials [J]. Adv. Mater., 2007, 19: 1043～1053

[8] Haraman T C, Walsh M P, Laforge B E, et al. Nanostructured thermoelectric materials [J]. J. Electron. Mater., 2005, 34: L19～L22

[9] 任尚芬, 程伟. 能源效率、热电效应和纳米技术 [J]. 物理, 2007, 36: 673～675

撰稿人：陶占良

南开大学新能源材料化学研究所，taozhl@nankai.edu.cn

超高密度信息存储材料

Materials for Ultrahigh Density Information Storage

随着信息技术的全球化、多媒体化，人类要处理的信息量与日俱增。据预测，未来 30 年，人类的知识总量将在现有基础上再增加 100 倍。信息的爆炸式增长以及电子器件的持续微型化，迫切要求不断研究和开发具有更高存储密度、更快响应速度和更长存储寿命的材料和器件，实现信息器件从 G（10^9）时代到 T（10^{12}）时代的跨越发展。所谓超高密度信息存储，是指信息存储密度＞10^{12} bits/cm^2，与目前的 M（10^6）或 G 级的存储器件相比，其信息存储能力是十分惊人的[1]。

超高密度信息存储作为纳米电子学和分子电子学的一个重要研究内容，将为未来信息技术的发展奠定理论和技术基础。在纳米/分子尺度上实现存储功能的超高密度信息存储成为当前信息技术领域不断追求的目标。利用扫描探针显微技术进行信息存储是实现这一目标的途径之一，它有望突破目前磁存储和光存储面临的超顺磁效应和光衍射极限的限制（图 1）[2,3]。将传统存储原理与扫描探针技术相结合，利用扫描探针显微镜研究材料纳米尺度局域乃至单分子的电子特性，将为分子存储及纳米的研究提供重要的实验和理论依据，是实现纳米和分子存储器件不可或缺的研究基础。

新型信息存储材料是实现超高密度信息存储的一个关键因素。要实现超高密度信息存储，超越目前光、磁存储的极限，必须在材料设计方面具有新的思路。

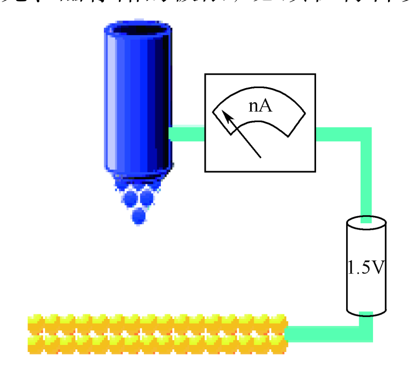


图 1　扫描探针显微镜信息存储原理示意图

有机材料由于来源广泛，可根据需要进行分子设计合成，能从分子水平上进行组装，便于成型加工及具有良好的光电响应等特点，被认为是适用于纳米和分子尺寸信息存储的优异材料。设计具有优异光电特性、良好稳定性和成膜性的有机分子并制备其高质量薄膜，进一步用于超高密度信息存储和其他分子电子器件的研究，成为近年来国际上的研究热点之一。近十几年来，中国科学院化学研究所与物理研究所等单位的科研人员合作，从分子设计的角度出发，设计合成了一系列具有良好光电双稳态特性的有机功能分子作为信息存储介质，通过自组装制备高质量的薄膜，利用扫描探针显微镜等技术进行纳米尺度的信息存储，并对信息存储的机理进行了深入研究和理论分析，取得了一系列重要研究进展。在多种有机信息存储薄膜上获得了纳米尺度的信息存储图案（图 2），并实现稳定可擦写的信息存储[4,5]。例如，从改善材料的成膜性和电学特性角度出发，在具有良好电学特性的强电子给-受体分子材料上进一步引入具有自组装特性的功能基团，设计了有机分子 4′-氰基-2,6-二甲基-4-羟基偶氮苯［CDHAB，图 3（1）］。在 CDHAB 分子中，羟基和氰基不仅作为电子给体和电子受体单元，同时还可以形成分子间氢键。通过分子间氢键和 π-π 相互作用，成功地在高定向裂解石墨表面自组装制备出分子规整排列的晶态薄膜；通过在扫描探针针尖和基底间施加电压脉冲，在 CDHAB 薄膜上实现了直径 1.8 nm 的信息点的写入，并实现了信息点的写入-擦除和再写入［图 3（2）］，为可擦写的超高密度信息存储材料的设计提供了新的思路和途径[5a]。

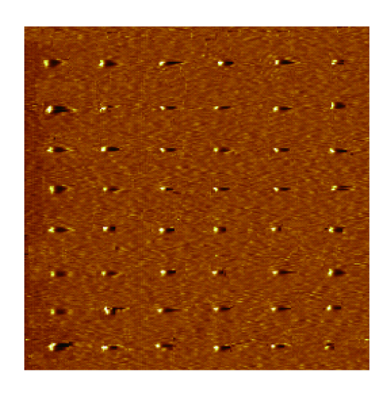


图 2　在有机薄膜上写入的 6×8 信息点阵

另一方面，信息存储的速度也是至关重要的因素。虽然目前一些材料的转变时间已可达到纳秒量级，但信息存储速度仍是实现超高密度信息存储需要努力的关键技术之一，IBM 公司开发的多针尖扫描探针技术是这方面的代表性进展[6]。进一步提高探针阵列定位速度和精度，实现快速、精确的控制操作，是基于扫描探针技术的超高密度信息存储今后发展的重要方向。在信息存储材料方面，进一

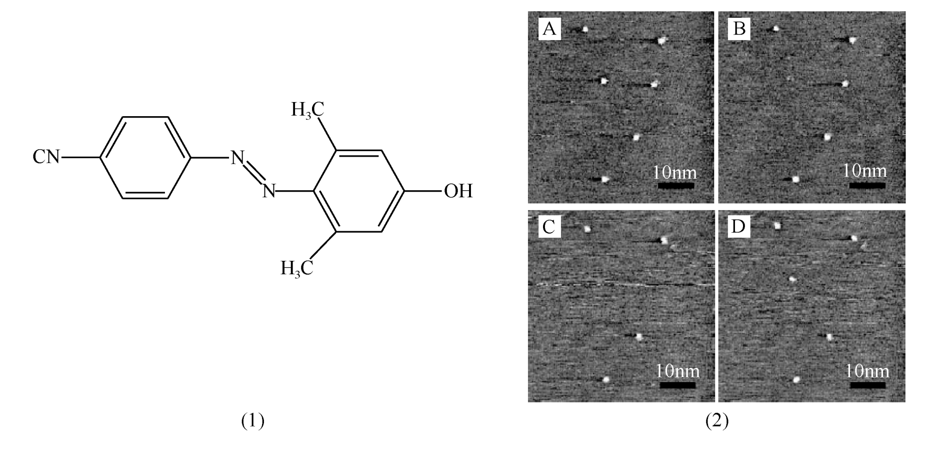


图3　(1) CDHAB的化学结构式；(2) A. 通过STM针尖在CDHAB薄膜表面施加电压脉冲形成由六个信息点组成的“y”字母信息点图案；B、C. 施加反向脉冲电压擦除一个及两个信息点图案；D. 重新写入一个信息点图案

步研究和开发具有更高存储稳定性、更快响应速度、更高信噪比等特性，以及良好工艺性能和环境稳定性的有机材料和薄膜，有待于对有机分子结构设计、化学合成方法、自组装技术及器件功能机理的更深入理解，也需要物理学、化学、材料学及器件加工等多领域科学家的紧密合作和技术集成，这给未来的信息技术发展带来了新的机遇和挑战。此外，利用生物特有的信息记忆和复制机理，寻找具有光电磁双稳态的材料，不仅有助于理解与生命活动紧密相关的记忆过程，也将为有机信息存储材料的发展开拓出更广阔的发展空间，而化学家和生物学家将在未来的信息材料科学中发挥越来越重要的作用。

参 考 文 献

[1] Wu H M, Song Y L, et al. Progress in materials and technologies for ultrahigh density storage. Progress in Natural Science, 2003, 13: 247～253

[2] Sato A, Tsukamoto Y. Nanometer-scale recording and erasing with the STM. Nature, 1993, 363: 431～432

[3] Cavallini M, Biscarini F, et al. Information storage using supramolecular surface patterns. Science, 2003, 299: 531

[4] (a) Wu H M, Song Y L, et al. Nanoscale date recording on organic monolayer thin film. Adv. Mater., 2003, 15: 1925～1929; (b) Wen Y Q, Song Y L, et al. Crystalline thin film formed by supramolecular assembly for ultrahigh-density data storage. Adv. Mater., 2004, 16: 2018; (c) Jiang G Y, Song Y L, et al. Crystalline thin film of a donor-substituted cyanoethynylethene for nanoscale data recording through intermolecular charge-transfer interactions. Adv. Mater., 2005, 17: 2170～2173; (d) Hu J P, Song Y L, et al. A non-planar

organic molecule with non-volatile electrical bistability for nano-scale data storage. J. Mater. Chem., 2007; 17: 3530～3535
[5] (a) Wen Y Q, Song Y L, et al. Reversible nanometer-scale data storage on a self-assembled organic crystalline thin film. Adv. Mater., 2006, 18: 1983～1987; (b) Shang Y L, Wen Y Q, Song Y L, et al. A triphenylamine-containing donor-acceptor molecule for stable, reversible ultrahigh density data storage. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129: 11674～11675
[6] Vettiger P, Despont M, Drechsler U, Dürig U, Häberle W, Lutwyche M, Rothuizen H, Stutz R, Widmer R, Binnig G. The "millipede" -more than one thousand tips for future AFM data storage. IBM J. Res. Develop., 2000, 44: 323～340

撰稿人：宋延林
中国科学院化学研究所，ylsong@iccas.ac.cn

有机分子磁体

Organic Molecular Magnet

从指南针的发明到现在，磁学研究经历了十几个世纪的漫长道路，各种各样的磁性材料迅速发展并在实际中得到了广泛应用，给人们的生活带来了巨大影响。但所有这些传统磁性材料的一个共同特点是它们都是主要由过渡金属元素、稀土元素等无机元素构成的无机物，密度大，不易加工合成，满足不了许多特殊用途。近年来随着各种有机功能材料，如有机导体、有机超导体、有机光学非线性材料等的合成和广泛应用，人们逐步发现了有机功能材料具有许多无机材料所无法取代的优点，例如密度小、质量轻、不易氧化、易于加工成型等，因此作为物理功能材料一类的有机分子磁体的研究就具有了非常重要的意义。设想我们若能合成出有机强磁性材料，以其特有的各种特点，必将给科技发展带来不可忽略的影响，特别是在信息存储方面。

有机分子磁体（organic molecular magnet）是基于分子水平上研究、设计和制备以有机元素为主的分子磁体材料。磁性材料的磁性主要来自于电子自旋。要获得有机磁性材料，首先应使有机分子具有净磁矩，进一步要使这些磁矩作有序排列，有正的交换作用。因此想要制造以有机元素为主的有机分子磁体，首先要引入具有未配对电子的顺磁中心，其次是要以某种方式来引入顺磁中心间的相互作用，使得相邻的顺磁中心间自旋平行，从而使得所有顺磁中心自旋趋于一致，这样才可能获得有机强分子磁体。

近年来，美国、日本、英国等多个国家的大学和研究所都相继开展了有机分子磁体的研究工作。2001 年 10 月，一个由俄罗斯、瑞典、德国、巴西等国科学家组成的研究组在 *Nature* 上发表论文，首次宣称在 C_{60} 聚合物中发现居里温度在室温以上的纯有机铁磁体。2001 年 11 月，美国 Nebraska 大学的 Rajca 等在 *Science* 上发表文章，宣布合成了一种有机高聚物，在 3.5～10K 温度范围内，材料显示强磁性及磁有序，这些成果推动了对有机分子磁体的更广泛深入的探索。

可以看到有机分子磁体以其特有的各种优点，必将给科技发展带来不可忽视的影响。特别是分子磁体的磁性表现在分子水平上，可以通过化学方法和手段合成并控制其结构，因此很有希望用作磁存储单元，极大地提高存储密度。此外，它和已经研究成功的有机分子导线、有机分子开关及有机分子逻辑元件等组合在

一起，成为完整的有机分子功能块，则会使计算机面貌大为改观。有机磁体一般是绝缘体，且在很多情况下是透明的，因此可用作光磁开关以及用在集成光设备中，并且可以通过典型的化学方法来控制材料的磁、电、光等特性。

理论上，人们对有机分子磁体的研究还存在很大的困难，有许多问题需要解决，例如有关有机分子磁性材料中的双侧基基团、三侧基基团、二维结构链间耦合对系统的磁有序的影响；材料中空间维度与磁性维度的相互关系；系统中电子态性质对外界条件的响应规律等。而在材料制备上，增加自旋载体之间的磁相互作用，设计合成转变温度（T_c）在室温以上的有机分子强磁体；设计合成具有较大磁矫顽力和剩余磁化强度的分子磁性材料，并将其应用于具有信息存储功能的磁性元器件；通过分子单元之间的组装与复合，制备具有多功能特性如光、电等的分子磁体等，都将是我们面临的巨大挑战和急需解决的问题。目前，有机分子磁体要完全达到取代现有强磁体还需要一定的时间。今后一段时间主要的任务仍然是进一步搞清楚各种相互作用的本质、来源及各种分子磁性材料的结构等，具体来说就是要提高磁体的居里温度和铁磁强度，还要提高材料的产率和稳定性。

综上所述，分子磁性材料的研究已经形成了一个新的交叉学科，它涉及到有机、无机、有机金属、聚合物、物理化学、凝聚态物理、磁性物理等多门学科。对于化学家而言，设想这样一些磁性分子以固态形式将它们连接起来并使它们具有通常只有矿物质才具有的性质无疑是一项真正的挑战；对于物理学家来说，这些磁性化合物的存在又可以进一步完善它们的模型，深入研究各种磁学机理和磁相互作用的本质，反过来又促进化学家可以合成出更新更好的功能材料。相信在化学家和物理学家的共同努力下，分子磁体这一新的研究领域必将出现突破性进展，为现代新材料带来革命性的发展。

参考文献

[1] Makarova T，Sundqvist B et al. Nature，2001，413：713～716

[2] Narymbetov B，Omerzu A et al. Nature，2000 ，407：883～885

[3] Rajca A，Wongsriratanakul J，Rajca S. Science，2001，294：1503～1505

[4] Szuromi P. Science，2002，295 ：1597～1599

[5] Miller J S，Inorg. Chem.，2000，39 ：4392～4408

[6] Inoue K，Hayamizu T，Iwamura H et al. J. Am. Chem. Soc. ，1996，118：1803～1804

[7] Pontillon Y，Akita T，Grand A，Kobayashi K，et al. J. Am. Chem. Soc.，1999，121：10126～10133

撰稿人：贾丽慧

武汉工程大学化工与制药学院，jialihui715@gmail.com

多功能内集成的单分子器件

Multi-Functional Single Molecule Device

20世纪80年代以来，微电子技术的飞速发展促进了整个人类社会的全面现代化和信息化。目前，微电子器件已经达到深亚微米量级，然而由于加工技术的限制和量子效应的出现，再进一步减小器件尺寸已十分艰难。而纳米结构材料在尺度、维度以及物理性质上具有独特的优越性，有望被用于实现纳米尺度的功能器件。目前得到广泛关注和研究的纳米结构材料主要包括两大类，一类是无机低维纳米材料，包括纳米线、纳米管、纳米团簇、量子点等；另一类为单分子材料。对于前者，已经演示了纳米传感器[1]、场效应晶体管[2]、基于压电效应的纳米“发电机”[3]、纳米激光发射[4]等器件功能，显示了纳米材料作为下一代功能纳米器件的巨大潜力。然而这一类材料的组分单一，虽然可以替代传统的半导体电子器件，但要实现同一材料内的多种功能集成仍十分困难，这也限制了无机纳米材料作为器件单元进一步的提高器件规模集成度和实现更为复杂的功能。而相比于其他纳米结构而言，单分子具有更小的尺寸，更少的原子数目，因此有望实现更小、功耗更低的纳米器件。更重要的是，由于分子体系的多样性与灵活性，单个分子即可以由具有不同功能的基团构成，从而提供了实现多功能内集成的可能性，即在同一分子内部实现两种或两种以上的功能。

单分子作为功能器件的最初设想于20世纪70年代提出。1974年，Aviram和Ratner[5]提出了一种基于有机单分子的整流器件的理论原型，在这一原型中，他们设计了一种具有电子给体（electron donor）-σ化学键势垒-电子受体（electron acceptor）结构的分子，在这样一种结构的分子链中的电子传导具有不对称的极性，在 I-V 特性中将表现出显著的整流效应，这一整流机制因此称为A-R机制。在此后的三十多年中，随着纳米科学与技术以及化学合成与高分辨表征手段的不断发展，利用LB膜[6]和扫描探针显微镜[7]等技术，基于A-R机制的单分子整流器件已经被实验所实现并证实。除整流效应以外，基于单分子的晶体管器件[8]、共振隧穿二极管（负微分电阻）器件[9]、单分子开关器件[10]等也已实现。尽管到目前为止，单分子作为单一功能的器件单元的理论和实验已经得到了较为广泛和深入的探索与研究，但对于多功能内集成的单分子器件的研究仍然十分欠缺。除了电子器件外，各种能量转化、传递、存储单元，传感器，机械器件等，如光电转换、机械转子、开关、能量收集天线等都有望通过分子体系来构造和实

现[11]。然而受到表征手段的制约，目前对于单分子功能器件的研究大多集中在单分子作为电子器件上，对于单分子中实现能量转换（如光-电、光-化学能）、机械运动等功能的器件研究仍较少。

与单一功能的单分子器件相比，多功能内集成的单分子器件将能够实现在同一分子中实现多种功能的组合，从而极大地提高单分子器件的性能，并使得利用分子体系实现更复杂的功能器件成为可能。生物体中的功能分子即是多功能内集成单分子器件的很好的例子，在一个生物分子中就可以通过分子不同的功能基团实现从光电转换、电子转移到能量存储的多种功能。目前，通过有效地设计并使用化学方法合成类似的分子体系，已经可以模拟和研究生物体中复杂分子的一些功能的集成及相互关系，如光合作用中的光致电子转移[12]等，但目前这些研究仍局限于大量分子的宏观探测。

构建并实现多功能内集成单分子器件的难点主要有以下两个方面：

（1）多功能内集成单分子器件的结构与功能设计。通过化学方法可以将具有不同功能的化学基团结合形成新的分子。然而要在同一分子内部实现多种功能的集成，并不是简单的组合即能有效地实现所期望的功能集成。与宏观的金属或半导体材料器件不同，分子由原子核与核外电子通过化学键相互作用结合而成，分子尺度的器件的关键功能，如能量供应、能量转化、电子传导、能量转移等，都需要在基于分子轨道与能级的量子力学基础上由新的机制如光电激发、电-声相互作用、能态跃迁、电子隧穿等来实现。因此，如何寻找并构造更高能量转换效率和能量传递速率、电子传导性能等的分子基团及其组合，如何设计合理的单分子结构以同时实现单分子内多种功能，需要新的理论与模拟方法的发展。目前已有的基于第一性原理的计算与模拟或其他的理论方法，往往只能处理较小的单分子体系，对于有多种功能基团构成的较大的单分子的功能设计与模拟，需要更有效的处理方法来实现。

（2）多功能内集成单分子器件的表征与控制。单分子器件的典型尺寸在1nm大小，如何在纳米尺度上表征与控制单个分子，并实现其多种功能从而构成可用的单分子器件，也需要实验手段与方法的进一步发展。目前比较有效的实现单分子器件的方法主要有基于传统电子学的刻蚀方法，以及扫描探针显微镜方法。前者虽然可以比较容易地构建多端器件，但难以对嵌于其中的单个分子实施操纵，因此限制了其对单分子器件的表征与控制能力；扫描探针显微方法则可以很容易地实现对单个分子的多种性能（如电、力、磁、光）的探测与操纵。就目前的研究发展来看，在实验方面，利用扫描探针显微方法研究多功能内集成单分子器件原型将成为下一步研究的主要方向。

随着器件尺寸的微型化并进入分子尺度，利用分子体系的多样性与灵活性，在同一分子内部即可集成所需要的多种功能将成为可能。可以预见，各种精巧的

多功能内集成单分子器件的出现将极大丰富功能纳米器件的范畴，不仅可以有效地提升纳米器件的性能和集成度，还将会使很多原来在微观尺度上不可能实现的功能得以实现，并最终在电子信息、医学、能源环境等领域发挥重要的作用。

参考文献

[1] Cui Y, Wei Q Q, Park H, Lieber C M. Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. Science, 2001, 293: 1289～1292

[2] Cui Y, Zhong Z H, Wang D, Wang W U, Lieber C M. High performance silicon nanowire field effect transistors. Nano Lett., 2003, 3: 149～152

[3] Wang Z L, Song J H. Piezoelectric nanogenerators based on zinc oxide nanowire arrays. Science, 2006, 312: 242～246

[4] Huang M H, Mao S, Feick H, Yan H Q, Wu Y Y, Kind H, Weber E, Russo R, Yang P D. Room-temperature ultraviolet nanowire nanolasers. Science, 2001, 292: 1897～1899

[5] Aviram A, Ratner M A. Molecular rectifiers. Chem. Phys. Lett., 1974, 29: 277～283

[6] Metzger R M, Chen B, Höpfner U, Lakshmikantham M V, Vuillaume D, Kawai T, Wu X, Tachibana H, Hughes T V, Sakurai H, Baldwin J W, Hosch C, Cava M P, Brehmer L, Ashwell G J. Unimolecular electrical rectification in hexadecylquinolinium tricyanoquinodimethanide. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119: 10455～10466

[7] Wang B, Zhou Y S, Ding X L, Wang K D, Wang X P, Yang J L, Hou J G. Conduction mechanism of Aviram-Ratner rectifiers with single pyridine-σ-C_{60} oligomers. J. Phys. Chem. B, 2006, 110: 24505～24512

[8] Park H, Park J, Lim A K L, Anderson E H, Alivisatos A P, McEuen P L. Nanomechanical oscillations in a single-C_{60} transistor. Nature, 2000 407: 57～60

[9] Chen L, Hu Z P, Zhao A D, Wang B, Luo Y, Yang J L, Hou J G. Mechanism for negative differential resistance in molecular electronic devices: local orbital symmetry matching, Phys. Rev. Lett., 2007, 99: 146803-1～146803-4

[10] Donhauser Z J, Mantooth B A, Kelly K F, Bumm L A, Monnell J D, Stapleton J J, Price Jr. D W, Rawlett A M, Allara D L, Tour J M, Weiss P S. Conductance switching in single molecules through conformational changes. Science, 2001, 292: 2303～2307

[11] Balzani V, Credi A, Verturi M. Molecular Devices and machines: A journey into the nanoworld [M]. Weinheim: WILEY-VCH Verlag Gmbh., 2003

[12] Straight S D, Kodis G, Terazono Y, Hambourger M, Moore T A, Moore A L, Gust D. Self-regulation of photoinduced electron transfer by a molecular nonlinear transducer. Nature Nanotechnology, 2008, 3: 280～283

撰稿人： 赵爱迪　侯建国

中国科学技术大学合肥微尺度物质科学国家实验室（筹），jghou@ustc.edu.cn

材料老化过程的化学动力学

Chemical Kinetics of Materials Aging Processes

诺贝尔化学奖得主阿伦尼乌斯（Svante August Arrhenius）曾于1899年基于实验研究提出了反应速率常数与温度之间关系的经验公式，该式在均相反应中几乎适用于所有的基元反应和大多数复杂反应[1,2]。其假定宏观表征量指前因子和活化能，在适用温度范围内一般为恒定值。其物理意义分别由碰撞理论和建立在统计力学、量子力学以及物质结构之上的活化络合物理论解释。目前Arrhenius公式已在不同的场合得到了广泛的应用，如炸药和高聚物的热动力学分析、物质的氧化速度分析、电子产品的可靠性分析等。但是应用Arrhenius公式研究材料的老化过程和寿命预测时却遇到了严重的挑战[3]。

首先材料老化过程不是简单的基元反应，而是由一系列不同势垒高度的复杂反应组成的。材料老化时的活化能是由组成复杂反应的基元反应对整个反应的相对贡献的大小决定的。材料老化过程中势垒高度随时间变化而变化，同时材料的结构发生变化。从能量角度来描述反应速率，应考虑原子自由运动或有驱动力时的自由运动的影响，以及由随机移动导致的势垒高度、黏度、Arrhenius交叉势垒等参量的变化。因此材料老化过程中的活化能是温度[4,5]与时间的函数，这与经典Arrhenius方程的推导前提相悖离。另外，材料的老化过程是发生在兆秒到千兆秒（或10天到30年）的时间尺度范围内的，而Arrhenius方程描述的反应发生时，分子振动在飞秒级时间尺度内发生。即使振动10^6步，也仅达到纳秒级时间尺度。这与老化发生的时间尺度相差极大。那么Arrhenius方程是否还适于分析时间尺度不同的材料老化过程，则需要进一步深入的理论研究与实验验证。再者，不同的慢速变化过程有不同的动力学机理。变化可能是由一级反应，也可能是由不同时间尺度的多级反应组成的。Arrhenius方程可能适用于某一级反应，也可能对每级反应均不适用。加之材料应用时的应力场与化学场的耦合交互作用[6]，进一步增加了材料老化过程的动力学研究的复杂性。而研究材料老化过程的动力学机理，有利于建立老化、性能退化和失效的预测模型，这将为开发具有更长服役寿命的新型材料、保证结构的服役寿命和可靠性奠定重要的理论基础。

目前国际上针对材料老化过程的动力学机理问题分别从理论与实验技术两方面进行了探索。Volter[7]提出过渡态理论来描述材料慢速变化过程，反应速率常

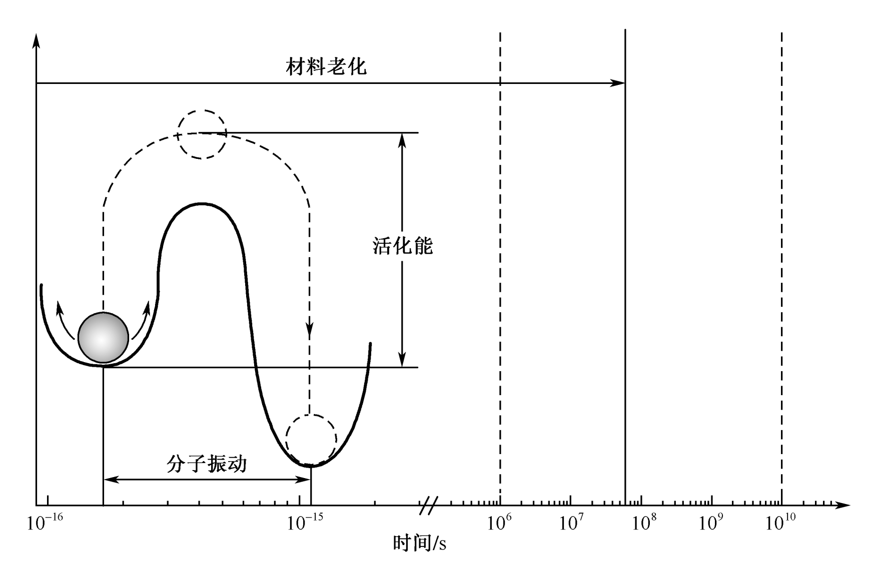


图1　材料老化与分子振动发生时间的尺度差异

数对应不同反应的时间间隔，该间隔比分子动力学对应的纳秒级要长很多。从而在时间尺度上对材料的慢速变化过程进行了加速。但是该研究并没有揭示反应机理的本质问题，而是利用动力学的小概率特性来规避反应机理的研究。明晰化学反应机理需要了解所有反应产物和中间产物的成分，之后可以根据产物成分推测并验证反应机理。但目前除了极少数简单化合物外，其他物质的高温、低温的反应机理都不确定，相关试验数据缺乏。由于材料老化发生在漫长的时间里，单位时间的反应产物极少，因此要求进行测量的实验设备具有高灵敏度和高选择性。Dlott[8]采用核磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）测量化学物质的空间分布。但MRI的灵敏度、空间分辨率（～10mm）和时间分辨率（毫秒）都较低。

在Arrhenius方程提出一百余年后的今天，虽然各国的科学家在材料老化的动力学研究方面取得了一定的进展，但对这种慢速或超慢速的化学过程，还没有从根本上解决反应速度的精确计算，目前还有许多基本问题尚未解决。如：①在时间尺度上，原子水平的飞秒级反应与长达数天、数年的老化过程如何联系在一起？是否可以不改变反应机理，而对老化的慢速过程进行一定的加速？得到的加速模型是否能够描述反应的真实情况？②在空间尺度上，老化慢速过程的反应子空间是否可以在原子或分子水平上辨识出来？在时间尺度与空间尺度上是否有一定的关联？③在外因方面，材料承受的应力应变场是如何改变势垒高度，从而加速其老化的化学动力学过程的？④实验设备方面，可否开发一种具有高灵敏度和高选择性的仪器，对材料老化过程中的反应物质进行在线的分析与鉴别，从而为

明晰反应机理奠定基础。目前的研究现状严重制约了材料长时服役性能的预测和相关装备的安全保障。此类问题的解决将有利于实现资源的合理利用，同时使物理化学理论提升到一个新高度，进而推进相关领域的研究进展。

参 考 文 献

[1] Briner B G, Doering M. Microscopic molecular diffusion enhanced by adsorbate interactions [J]. Science, 1997, 278 (5336): 257～260

[2] Heinrich A J, Lutz C P, Cupta J A, et al. Molecule cascades [J]. Science, 2002, 298 (5597): 1381～1387

[3] Baranski A, Dziembaj R, Konieczna M A, et al. On the application of Arrhenius equation to accelerate ageing tests [J]. Polish Journal of Chemical Technology, 2004, 6 (1): 1～8

[4] Shlyk-kerner O, Samish I, Kaftan D, et al. Protein flexibility acclimatizes photosynthetic energy conversion to the ambient temperature [J]. Nature, 2006, 442: 827～830

[5] Bergman R, Swenson J. Dynamics of supercooled water in confined geometry [J]. Nature, 2000, 403 (20): 283～286

[6] Sih G C, Tu S T. Why, where and when it becomes necessary to consider chemical reaction effect in mechanics [C] //Sih G C, Tu S T, Wang Z D. Structural Integrity and Materials Ageing. Shanghai: ECUST press, 2003: 1～18

[7] Volter A F. Methods for slow processes [C] //Shaw R W. Slow processes: the accumulation of molecular events leading to failure on macroscale. NC: U. S. Army Research Laboratory, 2001: 61～73

[8] Dlott D D. Aging of materials [C] //Shaw R W. Slow processes: the accumulation of molecular events leading to failure on macroscale. NC: U. S. Army Research Laboratory, 2001: 55～59

撰稿人：涂善东　王卫泽

华东理工大学机械与动力工程学院，sttu@ecust.edu.cn

无机晶体结构预测

Inorganic Crystal Structure Prediction

物质的性质是由其结构决定的。无机晶体的结构可以通过单晶或粉末衍射手段来测定。这就需要在衍射数据的基础上，通过确定单胞参数，并利用已知或可能的分子式对结构进行解析。然而，对那些完全未知的无机物质的晶体结构进行预测是一项极富挑战性的工作，即在没有晶胞参数和化学组成等信息的情况下对无机晶体结构做出预测。预测的目标是那些真正有可能得到合成或有机会在自然界中发现的无机物质。人们甚至期待以预测出的结构为基础，对它们的物理性能进行可靠的计算[1]。

尽管早在1990年就有人声称："computational methods can now make detailed and accurate predictions of the structures of inorganic materials"[2]，但这显然不是目前的状况，有些言过其实。就氧化物而言，预测稳定化合物的化学计量及原子排布远未算得上成功[3]。有些论文做结构预测的前提是假设知道晶胞参数和化学组成，从严格意义上来说只是结构测定而非结构预测。尽管要在没有晶胞参数和化学组成等信息的情况下进行结构预测显然是一项艰难的任务，不过人们还是可以看到一些进展，例如在2003年，建立了两个虚拟化合物数据库，一个是分子筛库[4]，另一个则除分子筛外还包括预测出的氧化物和氟化物[5]。

目前，无机晶体结构预测主要有两个途径：结构优化（data mining）和量化计算（quantum chemical approach）。结构优化是以已知结构数据为基础，通过价键规则等作出预测，如DLS-76[6]及GRINSP[7]等方法；量化计算则是运用DFT对原子周期性排列的稳定性从局部和整体的能量最小来评价[8]，如CASTEP程序[9]。两种方法的基本工作路线见图1。

这些方法在无机结构预测方面取得了一些缓慢的进展，但是往往预测出的可能结构太多，且耗时太久。如何又快又准地对无机晶体结构作出预测是一个值得面对的难题，遗憾的是目前尚未找到解决这一难题的方法，也许有机结构方面原子势能的计算工作可以作为借鉴[10]。更加困难的是，对所预测的目标化合物的合成方法加以预测，对合成反应的前体做出提示。一个令人尴尬的情况是：就算通过程序计算出可能的无机晶体结构，对该结构的确定和验证也许要等上数十甚至上百年的时间。

无机晶体结构预测的前景虽然不太乐观，但是它作为晶体学和化学的未来不

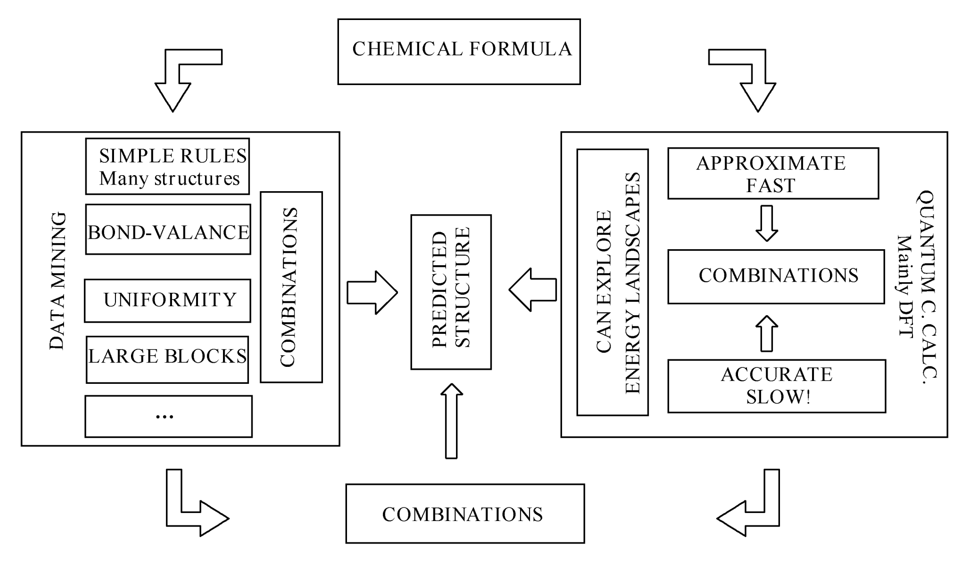


图 1 结构预测路线图

可分割的一部分，应该受到人们的重视。随着科学的进步，相信晶体结构预测的准确性会越来越高，而且这一方面的进展将对其他研究领域产生显著的影响。

参考文献

[1] Meden A. Inorganic crystal structure prediction-a dream coming true? [J]. Acta Chim. Slov., 2006, 53: 148～152 (and references therein)

[2] Catlow C R A, Price G D. Modeling of solid-state inorganic materials [J]. Nature, 1990, 347: 243～248

[3] Hawthorne F C. Structural aspects of oxide and oxysalt crystals [J]. Acta Cryst., 1994, B50: 481～510

[4] Foster M D, Treacy M M J. Hypothetical zeolites. http://www.hypotheticalzeolites.net/

[5] Le Bail A. Predicted crystallography open database. http://www.crystallography.net/pcod/

[6] Baerlocher Ch, Hepp A, Meier W M. DLS-76-A program for the simulation of crystal structures by geometric refinement, institute of crystallography and petrography, ETH Zurich, Switzerland, 1977

[7] Le Bail A. Inorganic structure prediction with GRINSP [J]. J. Appl. Cryst., 2005, 38: 389～395

[8] Becke A D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange [J]. J. Chem. Phys., 1993, 98: 5648～5652

[9] Payne M C, et al. Iterative minimization techniques for ab initio total-energy calculations:

molecular dynamics and conjugate gradients [J]. Rev. Mod. Phys., 1992, 64: 1045
[10] Hofmann D W M, Apostolakis J. Crystal structure prediction by data mining [J]. J. Mol. Struct., 2003, 647: 17～39

撰稿人：王泉明
厦门大学化学化工学院，qmwang@xmu.edu.cn

材料/细胞界面结构及相互作用

Interfacial Structure and Interaction of Cell/Materials

生物表面是指各种人工生物材料在生理环境中所形成的表面或界面，由于细胞、蛋白质、氨基酸等生物物种参与表面反应及生命过程的交互作用，使得生物表面过程比一般的固/气、固/液、固/固界面过程更加错综复杂，成为一个重要的研究难题。随着人们对健康水平要求的提高和对人类自身认识的深化，生物表面科学（BioSS）已成为一门崭新的、发展快速、极具广泛交叉性的前沿学科[1,2]，它重点研究生物材料的表面物理化学的本质过程，生物材料/生物环境界面的相互作用机理，如氨基酸、蛋白质、细胞、组织等生化物种在生物材料表面识别、吸附、成键、自组装、生长、增殖及信号传递等复杂过程，其中存在大量的科学问题亟待研究解决。生物表面的应用背景在于通过表面设计、表面构筑、表面改性等手段以获得不同的表面生物特性，包括生物相容性、生物活性、生物传导性等，这不仅直接与生物医学植入材料密切相关，而且与诸多生物传感器/生物芯片、组织工程、生物电子学、人工光合成及仿生材料等现代生物/医学科学技术的研究热点密切相关。生物表面科学在国际上尚处于起步和发展阶段，具有重大的科学意义。

生物医学材料和组织工程是21世纪最为活跃的一个研究领域。如生物材料植入人体必须具备良好的生物相容性、高的生物活性和合适的生物传导性，只有在探明生物材料/生物环境界面结构及相互作用机理的基础上，才能有效发展各种新的生物表面技术，包括表面设计、表面构筑、表面改性等手段以获得生物性能优良的生物医学植入材料和组织工程。生物材料/细胞界面结构及其相互作用过程机理的研究是当今生物医学工程研究领域的一个核心科学问题，当前对物理化学家提出的挑战性难题有[3~5]：①生物材料/生物环境界面结构；②生物材料表面在复杂的生化过程中扮演的诱导、激励、抑制等重要作用；③生物物种在生物材料表面的识别、吸附、成键、分化、增殖等生命过程及动力学规律；④在生理环境中生物材料与细胞或组织之间的相互作用机理；⑤具有特定生物功能和性能的生物表面精确设计和可控制备；⑥生物材料与细胞或组织之间的相互作用过程的原位单细胞或分子水平的研究方法。这些关键性科学问题属国际前沿的研究难题和研究热点，这些科学问题的深入研究对于发展先进的生物医学材料、生物传感器/生物芯片、组织工程、生物电子学、人工光合成及仿生材料等具有极其重要和普遍的指导意义。

作为传统生物学、生物化学、生物物理方法的重要补充，物理化学的理论方法和实验手段不仅能够从分子水平或单细胞水平原位研究生物/生物环境界面结构及表面过程动态行为，而且还可以在纳米/微米尺度上和从分子水平上指导生物材料表面的设计、构筑、改性，以获得具有特定生物功能和表面生物性能[6,7]。综合应用各种物理化学方法，如原位（in situ）激光拉曼光谱，原位红外光谱，激光扫描共焦显微镜，晶振微天平，扫描微探针显微镜，电化学交流阻抗及各种光电子表面能谱等现代分析技术，可开展如下重要研究：①阐明各种生物材料及组织工程材料表面组分、表面结构及表面形态的特征；②探明各种生物材料/生物环境界面结构及相互作用过程的微观本质；③探明生化物种在各种生物材料表面的识别、吸附、成键、组装、生长、增殖、信号传递等机理及动力学行为；④揭示生物材料所表现出的表面生物相容性、生物活性的表面生物特性的本质原因；⑤为生物材料表面设计、构筑、制备、改性及优化提供理论依据和指导；⑥有利于在单细胞或分子水平原位动态研究生物材料与细胞界面结构及相互作用过程。这些关键性基础问题的深入研究，不仅对发展新一代的高性能生物医学功能材料及组织工程至关重要，而且对于揭示人工生物材料/生物环境界面结构及复杂过程的本质机理，探明各种生化物种与生物材料表面相互作用微观机制，推进生物表面科学的发展具有重大的学术意义，并将为生物医学植入材料、生物传感器/生物芯片、组织工程、生物电子学及仿生材料等高新科技的发展提供理论基础和重要指导。

参 考 文 献

[1] Kasemo B. Biological surface science [J]. Current Opinion in Solid State and Materials Science，1998，3：451～459

[2] Kasemo B，Lausmaa J. Surface science aspects on inorganic biomaterials [J]. CRC Critical Review on Biocompatibility，1986，2：335～380

[3] Sackmann E. Supported membranes：Scientific and practical applications [J]. Science，1996，271：43～48

[4] Zhdanov V P，Kasemo B. Monte Carlo simulations of the kinetics of protein adsorption [J]. Surface Review Letters，1998，5：615～634

[5] Reviakine I，Brisson A. Formation of supported phospholipid bilayers from unilamellar vesicles investigated by atomic force microscopy [J]. Langmuir，2000，16：1806～1815

[6] Hovis J S，Boxer S G. Patterning barriers to lateral diffusion in supported lipid bilayer membranes by blotting and stamping [J]. Langmuir，2000，16：894～897

[7] Engel A，Gaub H E，Muller D J. Atomic force microscopy：A forceful way with single molecules [J]. Current Biology，1999，9：R133～R136

撰稿人：林昌健

厦门大学化学化工学院，cjlin@xmu.edu.cn

复杂体系的腐蚀电化学研究

Corrosion Electrochemistry of the Complex Systems

我国每年因金属材料的腐蚀破坏造成的经济损失高达数千亿元，而且还涉及资源、能源、环境、安全等一系列国计民生的重大社会问题[1]。金属腐蚀科学虽然已发展了100多年，对裸金属敞开腐蚀体系已有相当深入的研究和比较完善的理论体系，但随着科技、经济的发展，人类活动空间的扩展及地球环境的变化，许多复杂体系的腐蚀问题不断出现，譬如钢筋/混凝土的腐蚀、金属/聚合物的腐蚀、深水下的材料腐蚀、空间中材料腐蚀、体内腐蚀及核辐射下的腐蚀等均属于复杂体系的腐蚀问题。迄今，人们对复杂体系的腐蚀过程机理的认识还相当肤浅，适合复杂体系腐蚀问题的研究方法和测试技术也相当匮乏[2~4]。复杂体系的腐蚀过程与传统的腐蚀电化学体系比较，其特点是多相、多界面、多因子、多步骤、多样性、闭塞、微/纳米尺度、交叉及复杂性等。其中有不少深层次的、交叉性的、综合性和关键性的科学问题亟需研究解决。这些复杂体系电化学过程的深入研究，复杂体系腐蚀电化学过程新理论、新模型及基本规律性的探索将不仅为解决重大的实际问题提供理论基础，而且对于发展、丰富现代腐蚀电化学及相关学科具有重大的学术意义[5,6]。

现代工业中，绝大多数金属均需进行表面涂覆。人们对金属/聚合物界面过程的本质了解很少，尚存在许多重要的基础问题和实际问题亟待研究解决。金属/聚合物界面的破坏过程可包括基底金属表面特性、涂层下金属腐蚀机理、有机聚合物的退化破坏、涂层与基底金属的化学黏合成键、界面中的传质和化学环境、涂层中的缓蚀作用以及有关的研究测量技术等重要学术问题。显然，有关这些问题的深入研究，有利于深化认识金属/有机聚合物界面过程和腐蚀破坏过程的本质及其规律性，还可促进现代表面涂覆技术的发展，为涂层下腐蚀破坏的预测和防止提供理论依据。

钢筋/混凝土复合体系的腐蚀破坏过程与传统敞开体系的裸金属腐蚀过程有诸多显著的特点和复杂性：①钢筋在混凝土中的腐蚀过程的本质是电化学反应，但混凝土在宏观和微观层次上均属非均质、多孔、多尺度的材料，混凝土内部的O_2、水、pH、氯离子及盐浓度等呈时空的不均匀分布，钢筋在混凝土中腐蚀破坏过程总是存在各种微观腐蚀电耦和宏观氧浓差电池，微电池与宏电池偶合、交互作用，使得腐蚀过程异常复杂。②钢筋在混凝土中的腐蚀破坏必然发生在钢筋/混凝土界面，钢筋/混凝土界面状态是决定钢筋腐蚀倾向性和腐蚀速率的核心。

在钢筋/混凝土界面结构中，气-固-液三相共存，界面化学微环境，如水分、溶解氧、pH、侵蚀性离子及各物种浓度分布等对钢筋表面微观腐蚀电池的发生、发展或终止起到关键性的作用。③钢筋在混凝土中的腐蚀过程，混凝土扮演着保护层和环境电解质的双重作用，但混凝土是一种化学活性物质，一些环境介质进入混凝土相可与混凝土中的组分发生化学反应，并产生新的腐蚀性物种，从而对钢筋腐蚀产生复杂的交互和重叠作用。混凝土的物理化学特性及传输行为在服役环境中呈动态变化，从而可直接影响钢筋/混凝土界面状态及腐蚀破坏过程。④钢筋在混凝土中的腐蚀过程是在相当闭塞的几何条件，即在传输过程严重受限条件下进行的，其腐蚀动力学规律性与敞开体系显然不同。钢筋/混凝土界面微化学环境对于钢筋表面钝性或活性腐蚀关系密切，而界面微化学环境又依赖于混凝土相物化性能和服役环境。⑤由于混凝土相的高阻、多尺度非均质、气-固-液三相共存、化学活性动态变化等特点，使之可同时发生多种形式的腐蚀破坏，腐蚀过程复杂。对于这样异常复杂的腐蚀体系，目前尚十分缺乏合适的研究方法理论和原位测试技术，从而使得对钢筋混凝土腐蚀体系的研究更加困难。

此外，许多极端条件下的腐蚀问题，包括深水下的材料腐蚀、空间中材料腐蚀、体内腐蚀及核辐射下的腐蚀等也是相当复杂的腐蚀问题，而且涉及未来海洋资源的开发利用、空间技术发展等国际竞争的重大科技经济问题。再如核辐射下的材料腐蚀必然涉及核电站的长期安全问题，同时还是核废料处理中必须考虑的首要技术问题。

这些复杂体系腐蚀过程的本质机理既没有完善的现成理论能够圆满解析，也缺乏合适的研究方法和实验手段。传统的腐蚀电化学理论在研究复杂体系的腐蚀问题时将面临新的挑战，亟需进一步补充和完善。显然，复杂体系腐蚀问题的深入研究将不仅为解决重大的实际问题提供理论基础，对于发展、丰富现代腐蚀电化学及相关学科具有重大的学术意义。

参考文献

[1] 柯伟. 中国腐蚀调查报告［M］. 北京：化学工业出版社，2003

[2] 万惠霖. 固体表面物理化学若干研究前沿［M］. 厦门：厦门大学出版社，2006

[3] 梁文平. 新世纪的物理化学学科前沿与展望［M］. 北京：科学出版社，2004

[4] Burstein G T，Hutchings I M，Sasaki K. Electrochemically induced annealing of stainless-steel surfaces［J］. Nature，2000，407：885～887

[5] 曹楚南. 腐蚀电化学基原理［M］. 北京：化学工业出版社，1985

[6] 田昭武. 电化学研究方法［M］. 北京：科学出版社，1984

撰稿人：林昌健

厦门大学化学化工学院，cjlin@xmu.edu.cn

富勒烯的形成机理

Formation Mechanism of Fullerene

从 1985 年 Kroto、Smalley 和 Curl 等首次观察到 C_{60} 等富勒烯的质谱信号[1]，到 1990 年 Huffman、Kratschmer 等宣布富勒烯宏量合成的成功实现[2]，再到现在人们正在进行的、旨在拓展富勒烯应用领域和探索富勒烯内在规律的研究热潮中，虽然只有短短的二十余年时间，但作为一块刚刚被开发的处女地，孕育着无限的生机和神奇的魅力。

具有 I_h 对称的 C_{60} 的完美结构在科学界引起过强烈的震憾，而对以 C_{60} 为代表的富勒烯家族的狂热研究几乎涉及物理、化学和材料科学的各个领域，同时对生物学、医学、天文学以及地质学也产生了巨大的冲击。有关富勒烯的研究论文之多、研究领域之广、研究投入之大，在科学史上（针对某一类特定物质的研究而言）是少见的，相关的研究后来又延伸到了碳纳米管和石墨烯领域，这些对物理、化学及其他科学领域都将产生重要影响的研究成果，使得富勒烯家族的发现者们共同分享了 1996 年的诺贝尔化学奖。

然而，在谱写富勒烯、富勒烯衍生物、富勒烯超导体、碳纳米管、石墨烯的辉煌篇章的整个研究热潮中，仍有一个相当基础的核心问题尚待解决，那就是富勒烯的形成机理问题[3]：随着碳原子数的增加，全碳分子为什么会选择以笼状结构为归宿？在碳电弧所产生的混沌状态中，为什么会高产率地形成诸如 I_h-C_{60} 这样完美对称的分子？为什么在相同的条件下，并非特别（热力学）稳定的 I_h-C_{60} 的产率总比 C_{70} 等其他富勒烯分子高？这些似乎与“有序不能自发产生于无序”的基本自然法则背道而驰，人们对这些基本问题的困惑一直持续着，富勒烯的形成机理仍旧是一个尚未解决的问题。

科学界先后出现过多种机理假设来理解富勒烯的形成过程，其中包括具有代表性的“五元环道路”[4] 和“大环道路”[5,6]。“五元环道路”认为形成富勒烯的中间体是含有五元环的石墨网片，为了减少周边的悬挂键，在这些石墨网片在生长过程中将引入五元环而形成弯曲结构，随着五元环数量的增加，弯曲的网片最终将形成闭合笼状的富勒烯结构[4]；而“大环道路”则认为，富勒烯是由于大环（单环、双环或多环）结构的碳簇在退火条件下重构而形成的[5,6]。另外，富勒烯的生长还被认为可以沿着“富勒烯道路”[7] 进行，其中，含有七元环的富勒烯可能是其中的关键中间体[8]。遗憾的是，这些机理假设均缺乏明确结构表征的反

应中间体的实验证据，而且，在解释富勒烯的形成过程时，它们都或多或少地存在与实验相悖的细节。因此，获得更多的、与反应中间体有关的、直接的实验证据是打破这种僵局的关键途径。

在过去的二十多年，研究富勒烯形成机理的实验证据主要来自于质谱研究，人们从不同的反应起始物出发，在真空气相条件下促成团簇反应生长，借助于气相条件下的团簇分离［如气相离子色谱（gas-phase ion chromatography）］与表征［如光电子能谱（photoelectron spectroscopy）］技术，观察碳簇的形成、生长和转化，由此推测富勒烯的形成机理。由于现有技术对物质进行结构表征必须建立在宏量样品的基础上，而在真空气相条件下无法获得宏量样品，因此，这些真空气相条件下的质谱研究也就局限于对反应中间体的分子量确定和结构推测，虽然在 90 年代，人们对富勒烯的形成进行过大量的质谱研究，但受到技术条件的限制，尚未获得令人折服的、关于富勒烯反应机理的证据。

要确定反应中间体的结构，依赖于对反应中间体进行稳定化处理，进而实现宏量分离和结构表征。早在 I_h-C_{60} 等富勒烯被宏量合成后不久，人们就开始设计各种反应体系来捕获富勒烯反应中间体，例如，在富勒烯的合成反应体系中加入氰，得到了由氰基封端的链状碳簇；加入烯烃，得到了含五元环的芳香烃；加入氯气，得到了一系列全氯代多环芳烃……所有这一切，似乎给富勒烯的形成机理研究带来了很好的开端，然而，由于富勒烯的形成过程对反应体系和条件很敏感，一些微小的体系改变都将破坏富勒烯的形成过程，而且，反应产物的复杂性使得后续分离工作举步维艰，由于这些困难，在后来相当长的时期，通过捕获富勒烯反应中间体并结构表征的实验道路少有人问津。直到最近，在电弧法合成富勒烯的体系中引入四氯化碳，一系列不稳定的富勒烯及其相关碳簇化合物被相继捕获并得到结构表征，如小富勒烯 C_{50}、C_{54}、C_{56} 和异构化的 C_{60} 等[9,10]，这些原本活泼的富勒烯在氯气氛中被一一稳定和表征，预示着人们对富勒烯家族的认识正在进一步深入，最近的一些实验现象表明，越来越多的活泼碳簇还在不断被发现和结构表征，为解开富勒烯的形成机理之谜提供了越来越多的重要线索，相信在不久的将来，一些作为关键反应中间体的活泼碳簇将被实验证明。然而，现在就断言富勒烯的形成机理仍然为时尚早，更多的有关反应中间体的实验证据还有待发现和证实，人们在理解富勒烯形成机理的研究道路上将还有很长的路要走。

参 考 文 献

［1］Kroto H W，Heath J R，O'Brien S C，Curl R F，Smalley R E. Nature，1985，318：162

［2］Kratschmer W，Lamb L D，Fostiropoulos K，Huffman D R. Nature，1990，347：354

［3］Goroff N S. Accounts of Chemical Research，1996，29：77

［4］Heath J R，O'Brien S C，Curl R F，Kroto H W，Smalley R E. Comments Condensed Matter

Physics，1987，13：119
[5] Von Helden G，Gotts N G，Bowers M T. Nature，1993，363：60
[6] Hunter J，Fye J，Jarrold M F. Science，1993，260：784
[7] Heath J R. in Fullerenes：Synthesis，properties and chemistry of large carbon clusters. Hammond G S，Kuck V J. Washington，DC：American Chemical Society，1991：1
[8] Hernandez E，Ordejon P，Terrones H. Physical Review B，2001，63：193403
[9] Xie S Y，Gao F，Lu X，Huang R B，Wang C R，Zhang X，Liu M L，Deng S L，Zheng L S. Science，2004，304：699
[10] Tan Y Z，Liao Z J，Qian Z Z，Chen R T，Wu X，Liang H，Han X，Zhu F，Zhou S J，Zheng Z P，Lu X，Xie S Y，Huang R B，Zheng L S. Nature Materials，2008，7：790

撰稿人：谢素原
厦门大学化学化工学院，syxie@xmu.edu.cn

材料合成中分子有序组合体模板的机理问题

Mechanisms of the Ordered Molecular Assemblies Templates in the Synthesis of Materials

随着纳米科学与技术的发展，人们认识到材料的结构和形貌对其性能以及应用有着巨大的影响。例如，对于无机纳米材料而言，不同的外观大小以及长轴比则赋予其不同的光学、磁学以及力学等特性，进而决定其在电池、化学传感器、发光二极管、气体膜分离、分子电子器件上的应用[1]。因而，对于材料的形貌调控逐渐成为化学家以及材料科学家研究的焦点。目前模板法被认为是对材料的形貌调控行之有效的方法，模板法主要包括“硬模板”法以及“软模板”法。所谓“硬模板”法，就是以具有特殊形貌的固体材料（包括有机、无机微/纳米粒子，以及具有一维及多维孔道的多空膜及介孔材料等）为模板来限制合成具有对应形貌的目标材料的方法。目前一些典型“硬模板”包括纳米多空膜，沸石，乳基聚苯乙烯粒子，硅基介孔材料，特殊形貌的有机/无机材料等。相应的合成机理研究也较为透彻，总体来讲，主要利用目标材料的先驱体与“硬模板”的表面或孔道界面之间的相互作用（包括静电，氢键等）使得先驱体定位于目标位置，然后通过化学或电化学合成法将目标材料沉积于“硬模板”的表面或孔道上，最后通过选择性溶解、高温煅烧等途径除去模板得到特定形貌的目标材料[2, 3]。在“硬模板”合成途径当中，由于“硬模板”的形貌及结构受外界环境（如反应体系的温度及压力、pH、离子强度等）的影响较小，因而可以预先设计好“硬模板”的形貌以及表面功能改性，调控模板与先驱体之间的相互作用，最终能够得到预期形貌的目标材料，且目标材料的外形以及长短容易受模板所控制。

所谓“软模板”法，通常就是以分子有序组合体（包括胶束，反胶束，微乳液，溶胶一凝胶，囊泡，液晶等）为模板来导向合成具有对应形貌的目标材料的方法[4, 5]。与“硬模板”不同，“软模板”对外界环境的变化比较敏感，如体系的温度、pH、离子强度等条件的改变均能影响软模板的组成以及形貌。因此，虽然以“软模板”法合成材料目前有大量的文献报道，但多数情况下对反应机理的理解还不是很深入和透彻。

“软模板”法合成材料中机理研究的难点在于：虽然“软模板”相对“硬模板”最大的优点在于对于模板的形成和调控比较方便，通常在溶液体系中调节表面活性剂、助表面活性剂或添加剂的浓度、反应体系的温度以及 pH 等条件就可

以实现不同“软模板”之间的相互转变，而且去除模板的后处理过程相对简单，通常以水或常用的有机溶剂洗涤即可，但问题也随之产生，即材料合成过程中“软模板”的不稳定性。首先，“软模板”体系中表面活性剂分子有序组合体与表面活性剂单分子之间存在着动态的平衡，即体系中表面活性剂单分子与表面活性剂分子有序组合体共存。其次，虽然初始反应体系的情况容易通过实验设计来调控，但随着反应的进行，体系中各种实验参数也在相应地变化，如反应体系中先驱体的浓度、温度、pH 以及离子强度，这些实验参数的变化都会不同程度地影响“软模板”的结构、组成以及形貌，因此，虽然初始“软模板”的形貌容易调控，但反应过程中“软模板”的形貌变化会影响材料的成核以及生长，从而导致最终材料的形貌难以预测。比如，对于一些无机晶体而言，有些表面活性剂会选择性地吸附在其某一晶面上，这不仅改变了“软模板”的结构，也影响该晶体的取向生长[6]。

因此，就目前发展的“软模板”法合成材料而言，相同“软模板”条件下能够得到形貌各异的同一种材料，对于同一种形貌材料的合成方面的普适性不强，对于分子有序组合体“软模板”的机理问题有待材料科学家以及化学家们更系统、深入的研究。

参考文献

[1] Wohlgenannt M，Tandon K，Mazumdar S，Ramsesha S，Vardeny Z V. Formation corss-sections of singlet and triplet in π-conjugated polymers [J]. Nature，2001，409：494

[2] Wu C G，Bein T. Conducting polyanline filaments in a mesoporous channel host [J]. Science，1994，264：1757

[3] Martin C R. Template synthesis of electronically conductive polymer nanostructures [J]. Accounts of Chemical Research，1995，28：61

[4] Attard C G，Glyde J C，Goltner C G. Liquid-crystalline phase as templates for the synthesis of mesoporous silica [J]. Nature，1995，378：366

[5] Dou H，Jiang M，Peng H，Chen D，Hong Y. pH-dependent self-assembly：micellization and micelle-hollow-sphere transition of cellulose-based copolymers [J]. Angew. Chem. Int. Ed.，2003，42：1516

[6] Jana N R，Gearheart L，Murphy C J. Seed-mediated growth approach for shapecontrolled synthesis of spheroidal and rod-like gold nanoparticles using a surfactant template [J]. Adv. Mater.，2001，13：1389

撰稿人：郭　荣

扬州大学化学化工学院，guorong@yzu.edu.cn

分子有序组合体的理论模拟与设计

Theoretical Simulation and Design of the Ordered Molecular Assemblies

两亲分子，包含经典表面活性剂、两亲性大分子，因其同时具有亲水和亲油特征，通过分子间弱相互作用力，可自组织形成具有介观尺度的二维或三维（在两相界面上或在溶液中）的分子有序组合体（包括胶束、反胶束、微乳液、囊泡、液晶等）。鉴于其具有的特异功能而与能源、生物、材料、化学制造和环境科学有密切的关系，涉及其中的一些重大科学问题，如土壤改良、功能与复合材料、三次采油、水煤浆、浆体的管道运输、人造血浆、药物缓释与定向、摩擦与润滑和油漆涂料等，并在其他高新技术中具有良好的应用前景，因此，新型分子有序组合体的构建与应用目前已经引起人们的高度关注。

根据分子间、聚集体间相互作用的特点以及两亲分子自组织过程的空间与能量要求，人们正在从实验上设计、合成一系列新型两亲分子化合物，通过改变它们的化学结构，进而影响相应体系中有序分子组合体的形成与构造[1]。通过采用相应的实验手段，探讨多种类分子间作用力在有序分子组合体形成过程中的作用机制及协同效应，寻求简便、有效的调控特定有序分子组合体的手段，发现了一些体系中囊泡等两亲分子有序组合体形成与转化的调控规律[2]。例如，两亲分子有序组合体产生的奇特而复杂的相行为及相关现象、化学反应性以及由此产生的生物模拟功能（人工酶促反应，生物模拟材料合成）。通过强碱阳离子表面活性剂与长链烷基脂肪酸等摩尔混合（1∶1），制备了层状密堆集的“洋葱相”。利用金属离子的配位作用构筑了无盐配合表面活性剂多室囊泡相。另外也发现了经典表面活性剂与无机物种协同作用形成了硅致液晶、柱状囊泡等新型分子有序组合体。近来，具有特定结构的多种新型两亲分子，如 Bola 型表面活性剂、Gemini 型表面活性剂，具有配位功能的有机金属两亲分子、双亲性嵌段共聚物的合成问世，突破了经典表面活性剂一端亲水、一端亲油的传统分子结构模式，为两亲分子有序组合体规律的研究提供了更为广泛的分子设计与结构调控。实际上这些特殊分子靠分子间的识别、与金属离子的相互作用等自组装为棒状、片状和球状等有序结构，在材料、分离、催化、光电器件，特别是医学等方面已经开始显示重要的应用前景。

然而，在新型分子有序组合体构建中，人们主要依据两亲分子自组织过程的空间与能量要求从实验上设计和合成两亲分子，由于缺乏理论指导，往往感到很

被动。例如，人们在合成囊泡时发现分子结构中引入刚性基团利于囊泡的形成，然而在考虑刚性基团时，其结构、大小的选择主要凭经验，而缺乏理论依据。又如，人们在研究胶束、囊泡等分子有序组合体之间相互转换和调控时，则主要依据几何排列经验公式：$P=V_C/l_C A_0$来表征不同形状胶团的形成，而如果两亲分子结构发生改变，或者对于两亲高分子，则以该经验公式预测的胶团形状与实际偏差较大。因此，如何建立构建分子有序组合体的理论研究方法，深入研究各类分子间作用力在有序分子组合体形成过程中的作用机制及协同效应，以寻求简便、有效地调控特定分子有序组合体分子的手段，将是未来亟待突破的“瓶颈”。

基于理论计算，进行各种分子有序组合体的理论模拟与设计，探索建立分子有序组合体生成规律的理论是当前一项重要的课题[3~5]。通过应用量子力学，包括线性标度量子力学方法（linear scaling DFT）、分子力学（MM）、分子动力学（MD）以及 Monte Carlo 等理论计算方法，系统研究以两亲分子为中心的相行为，两亲分子有序组合体界面组成对其性质的影响，两亲分子间相互作用形成有序组合体及有序组合体间聚集的分子作用机制、原理，深入了解分子结构——聚集体结构的控制和依赖关系。研究溶液中各类聚集体系的物理化学特性与功能；从理论上认识聚集体的构筑规律，从而发展相关的分子有序组合体生成理论。对分子有序组合体系内在规律和化学反应调控本质的全面了解，将对化学、生命科学、材料科学的基本问题的深入认识和相关高新技术的快速发展具有十分重要的价值。

参考文献

[1] Song A, Dong S, Hao J, et al. An onion phase in salt-free zero-charged catanionic surfactant solutions [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2005, 44: 4018

[2] Davies T S, Ketner A M, Raghavan S R. Self-assembly of surfactant vesicles that transform into viscoelastic wormlike micelles upon heating [J]. Journal of the American Chemical Society, 2006, 128: 6669

[3] Yeh M C, Chen C M, Chen L J. Effect of amphiphile hydrophobicity on wetting behaviors of ternary water+oil+amphiphile mixtures: a density function theory approach [J]. Journal of Physical Chemistry B, 2004, 108: 7271

[4] Regler B P, Emge T J, Elliott J J, Sauers R R, et al. Structural, infrared, and density functional theory studies of *N*, *N N*, *N*-tetramethylimidazolidinium dichloride: a model for cation-anion association of headgroups and counterions in the interfacial regions of gemini micelles [J]. Journal of Physical Chemistry B, 2007, 111: 13668

[5] Lu L, Berkowitz M L. Molecular dynamics simulation of a reverse micelle self assembly in supercritical CO_2 [J]. Journal of the American Chemical Society, 2004, 126: 10254

撰稿人：郭　荣

扬州大学化学化工学院，guorong@yzu.edu.cn

表面增强光谱学的统一理论

The Unified Theory of Surface-Enhanced Spectroscopy

20 世纪 70 年代中期，英美科学家在探索建立电化学拉曼光谱技术的努力中，意外发现了表面增强拉曼散射（SERS）效应，即吸附在某些金属的粗糙表面上的分子相比溶液中同种分子的光谱信号强度异常地提高了近百万倍。人们又先后通过其他光谱技术发现了表面增强因子达数十至千万倍的各类表面增强效应，由此发展了表面增强拉曼光谱（SERS）、表面增强红外光谱（SEIRS）、表面增强荧光光谱（SEF）、表面增强二次谐波（SE-SHG）以及表面增强和频（SE-SFG）等各种谱学技术，统称为表面增强光谱学技术。这些技术的独特优势在于表面物种具有超高的检测灵敏度和选择性。在应用开发方面，作为新型超高灵敏度的检测技术和传感器的基础，在环境、医学、材料、国防、公安等领域具有广阔应用前景。在基础研究方面，实现了分子振动光谱和电子光谱在高空间分辨率下的单分子检测，特别是在某些金属纳米结构体系中，SERS 的增强因子高达十余个数量级，SERS 因此成为具有单分子检测水平的分子振动光谱技术。由于表面增强光谱学在分析科学、表面科学和纳米科学方面具有的奇异现象、独特优势和应用前景，人们一直在追求对于表面增强光谱现象的全面认知。

人们通过长期系统的研究发现，表面增强光谱现象主要来源于具有特定纳米结构的金属体系的表面等离子体共振（SPR）所引起的局域光电场增强效应，与入射光的波长和纳米结构（粒子）的性质、尺度、形状以及聚集形态密切相关。在表面增强光谱中，表面等离子体共振是在金属表面自由电子的集体运动的频率与激发光的频率匹配时产生的共振现象，从而导致激发光能量在表面局域位置发生会聚，其表面光电场显著强于其它位置，吸附或接近该位置的分子（离子）的光谱信号将因此而显著地增强。表面增强因子的大小还依赖于分子是否与表面相互作用以及作用的强弱。

表面增强光谱学的理论研究仍远落后于实验研究。有关 SERS 现象的实验观察和理论研究是在表面增强光谱学家族中发展最早且较为成熟的分支，然而仍无法用现有的 SERS 理论详细解释实验上所观察到的一些现象。例如，对于单分子表面增强拉曼光谱体系，其增强因子可能达到百万亿倍，然而仍难以观测到同样靠近基底表面的溶剂分子（水或甲醇分子）的拉曼信号。

目前普遍接受的两种增强机理（物理增强和化学增强）常被独立用于解释表

面增强光谱，且每一种机理自身在理论上也皆存在诸多尚未解决的问题。基于经典电动力学的 SPR 理论在解释纳米粒子光学性质时常常忽略纳米粒子表面所具有的表面效应、尺寸效应和量子效应；而量子力学计算又不能处理较大尺寸、形状不规则的金属纳米粒子体系。纳米粒子的聚集体系因表面等离子体耦合在某些部位形成具有最强表面光电场的所谓“热点”，是表面增强光谱具有超高灵敏度的最重要来源。对于在表面增强光谱学研究中至关重要的纳米粒子聚集体系的 SEIRS、SEF、SE-SHG 和 SE-SFG 的理论研究尚待开展。

化学增强机理与分子和金属纳米粒子的作用密切相关，也受到激发光波长以及在电化学体系中施加电位的影响。由于种类繁多的化学分子与表面作用各自不同，导致化学增强机理更为复杂。例如，对于最主要的光驱电荷转移机理，究竟是通过直接还是间接的电荷转移过程，甚至该机理是否仍存在都有较大争议。迄今实验上仍缺乏合适的技术手段捕获与此机理相关的、在金属表面寿命极短的分子阴离子或阳离子的中间体。

现有的表面增强光谱学的理论模型和计算方法不能全面和定量解释实验现象的主要原因是对上述两大类增强机制的关系缺乏考虑。例如，一般认为基于 SPR 的物理增强机制不受表面分子的影响，而实际上当分子以化学吸附形式作用于纳米结构表面时，将会显著地影响或改变表面等离子体共振的性质。总之，表面增强光谱学的理论研究仍缺乏能统一物理增强和化学增强的理论模型。

建立表面增强光谱学统一理论的关键是如何定量表述光子、分子和金属纳米结构三者的协同作用机理。分子光谱学、表面科学和纳米光学分别涉及相应的光与分子、分子与纳米结构、光子与纳米结构两者之间的相互作用（图 1)，它们均有各自的较成熟或已建立的理论模型。但是，表面增强光谱学研究的对象却是光、分子和金属纳米结构三者之间相互作用的更复杂体系。金属表面光激发所形成的低能电子不仅导致金属纳米结构表面局域光电场增强，而且也将诱导吸附分子发生光物理和化学过程。这些不同的光物理和光化学过程形成一个互相竞争或互相调制的作用系统。最为典型的例子就是表面增强拉曼散射过程和表面增强荧光过程之间的竞争。当激发光的能量与分子电子跃迁到激发态的能量匹配时，分子与表面之间的距离直接影响表面吸附分子的荧光过程和拉曼散射过程，这主要取决于激发态分子与金属表面的作用强弱。然而，基于解经典 Maxwell 方程的方法常忽略受激电子的详细过程；而基于第一性原理方法的量子力学计算对于小分子体系可以得到高精度理论结果和细致的理论分析，但对既含有分子又涉及纳米粒子、且同时存在强光电场作用的复杂体系无法处理。总之，表面增强光谱学的理论研究迄今仍缺乏有效的计算模型和理论方法。

因此，为了准确描述表面增强光谱学的图像并定量研究其增强机制，必须建立能同时关联光子、分子和金属纳米结构三者的复杂相互作用，即同时考虑物理

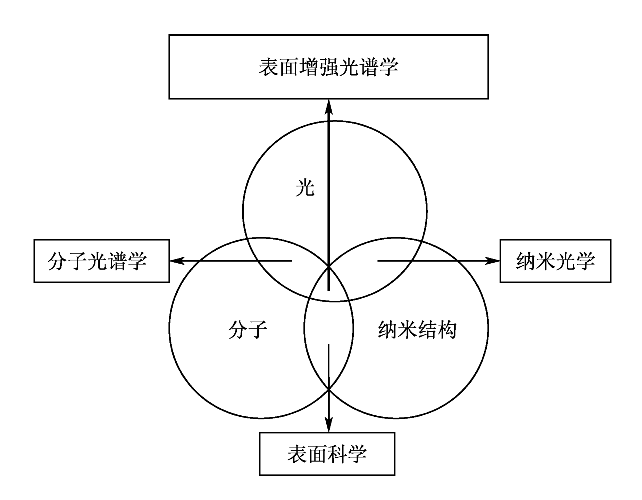


图 1　包含光、分子和金属纳米结构相互作用的表面增强光谱学示意图

和化学增强机制的统一理论模型，这不仅是表面增强光谱学理论的最基本问题，也是纳米科学乃至整个物质科学研究中清晰理解微观结构信息与宏观物质性能的基础之一，它涉及物理学、化学、表面科学、光谱学和纳米科学等多个学科领域，是一个极具挑战性、难度很大的基本科学问题。

参 考 文 献

[1] Fleischmann M，Hendra P J，Mcquillan A J. Raman spectra of pyridine adsorbed at a silver electrode [J]. Chemical Physics Letters，1974，26：163～167

[2] Jeanmaire D J，Van Duyne R P. Surface Raman spectroelectrochemistry：Part 1，electrocylic，aromatic，and alphatic amines adsorbed on anodized silver electrode [J]. Journal of Electroanalytic Chemistry，1977，84：1～20

[3] Moskovits M. Surface-enhanced spectroscopy [J]. Review Modern Physics，1985，57：783～826

[4] Otto A，Mrozek I，Grabhorn H，et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. Journal of Physics Condensed Matter，1992，4：1143～1212

[5] Osawa M. Near-field optics and surface plasmon polaritons [C]. Topics in Applied Physics，2001，81：163～187

[6] Tian Z Q，Ren B，Wu D Y. Surface-enhanced Raman scattering：from noble to transition metals and from rough surfaces to ordered nanostructures [J]. Journal of Physical Chemistry B，2002，106：9463～9483

[7] Jensen L，Aikens C M，Schatz G C. Electronic structure methods for studying surface-enhanced Raman scattering [J]. Chemical Society Review，2008，37：1061～1073

[8] Nie S M, Emory S R. Probing single molecules and single nanoparticles by surface-enhanced Raman scattering [J]. Science, 1997, 275: 1102～1106
[9] Fang Y, Seong N H, Dlott D D. Measurement of the distribution of site enhancements in surface-enhanced Raman scattering [J]. Science, 2008, 321: 388～392
[10] Xu H, Bjerneld E J, Kall M, et al. Spectroscopy of single hemoglobin molecules by surface enhanced Raman scattering [J]. Physics Review Letters, 1999, 83: 4357～4360

撰稿人：田中群　吴德印
厦门大学固体表面物理化学国家重点实验室，dywu@xmu.edu.cn

表面手性结构的形成、识别与控制

The Formation，Recognition and Control of Surface Chirality

自1848年Pasteur在显微镜下用镊子成功实现了酒石酸钠对映异构体的分离以来，科学家们已在手性分子识别、手性化合物和手性药物的合成和分离、手性催化、手性化合物的特殊光电磁性能以及与手性现象相关的生命现象等领域取得了许多重要的研究成果。随着研究的不断深入，自20世纪90年代以来，发生在表面和界面上的二维手性现象和手性结构引起广泛关注。这是因为表面手性组织在多相催化、不对称药物合成和制作化学传感器等方面有着重要的应用价值，同时，研究表面手性现象对研究多相手性催化机理和手性物质的分离与拆分等方面也具有重要的理论指导意义。

表面手性结构是指在二维平面内采用任何旋转或平移操作都无法使其与其镜像重合的结构。手性分子在表面吸附后，形成的表面吸附结构一般都具有手性[1,2]，这是由分子本身的手性结构决定的，这也是构筑手性表面常用的一种方法。除此之外，许多非手性分子在表面吸附时，由于基底的作用也可能形成表面手性结构，这可以从以下三个方面来理解：①许多在三维空间中非手性的分子在手性表面吸附时，由于被限制在二维表面上而使其自由度降低，同时还会受到表面对称性的限制，因此其吸附结构在二维空间可能具有手性的对映关系，这种分子被称为前手性分子。前手性分子在表面上的吸附行为与外消旋体类似，可形成两种具有镜像对映关系的手性吸附结构，并且两种不同手性组装结构（左手性/右手性）出现的概率是相等的，因此，从整体来看整个表面仍然是非手性的，但具体到表面上的不同吸附区域则常会观察到镜像对映的组装结构；②分子与基底或分子与分子间的相互作用可能使吸附到表面上的分子的对称结构被破坏，从而导致手性表面的形成；③某些分子在吸附过程中可能会与基底发生反应而生成手性产物，进而在基底表面吸附形成手性结构。如反式2-丁烯分子在Si(100)表面吸附时，2-丁烯分子中的烯键能够与重构的Si(100)-(2×1)表面的Si二聚体发生［2+2］环加成反应，由于吸附及反应过程中的立体结构化学控制，能够生成两种手性的对映异构体[3]。

表面手性具有不同的层次，上述几种表面手性现象基本是分子（包括手性分子及前手性分子）手性在二维空间的表现形式。实际上，当分子在表（界）面吸附时，由于分子间各种相互作用，如范德华作用、静电作用、极性相互作用以及

氢键作用等，其组装结构也可能在二维平面形成具有镜像关系的对映结构，这种手性组装结构与分子手性的关系不大，主要取决于分子在二维表面的组装堆积方式。例如 CO 分子和氩原子在石墨（HOPG）表面共吸附时，CO 因分子间的四极-四极相互作用而形成风车状结构，Ar 原子由于没有四极矩，只能吸附在风车的中心（图 1）[4]。这种表面手性由分子-分子间以及分子-基底间相互作用共同决定。又如，分子间较强的相互作用可使某些分子在表面组装形成孤立的不具有镜面对称性的简单结构，但这些基元在表面上进一步吸附组装时也可得到具有镜像对映关系的吸附结构。例如1-硝基萘在 Au(111)表面吸附时便可形成具有镜面对称的手性（*L* 或 *R*）分子团簇结构，STM 可清楚观察到其镜像对映关系的分子组装结构（图 2）[5]。

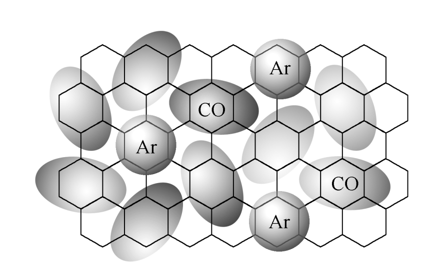


图 1　CO 分子与 Ar 原子在 HOPG 表面共吸附形成风车状结构[4]

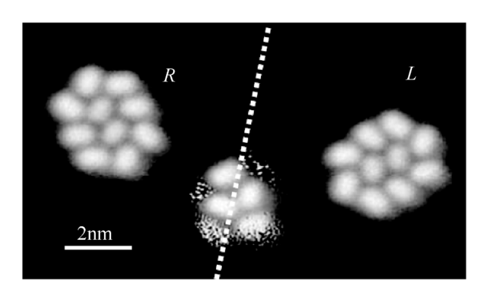


图 2　1-硝基萘在 Au(111)表面吸附形成具有镜像对映关系的手性团簇[5]

二维表面手性结构研究的一个重要的方面是对具有不同手性的对映异构体组装结构的识别以及对外消旋体的分离和拆分。目前，在表面手性分子绝对构型识别方面，使用较多的方法有 LEED、STM 及 CD 等方法。在这些方法中，STM 具有原位、实时、实空间、直观及原子分子级分辨率等优点，在表面手性现象的研究中发挥了重要作用，它不仅能够识别表面吸附物的绝对手性，而且可观察由手性分子吸附引起的非手性表面的手性面化和重构，由自组装的手性分子形成的手性通道，由对映异构体和外消旋体形成的二维晶体的对称性等。

另外，相对于三维空间体系，由于分子被限制在二维平面内且存在与基底间的相互作用，因此更有可能实现外消旋体的分离和拆分。当手性分子的两个对映异构体采取镜像的构象吸附于表面时，其吸附能是完全相同的。因此，如同一手性的分子通过分子间相互作用形成有序二维组装结构时，其对映异构体必将形成与之成镜像的组装结构。所以，当外消旋体在表面吸附时，如果表面同某种手性分子间的作用力较强，必将得到手性分离的结构，从而实现表面手性分子的分离和拆分。

经过努力，近年来对表面手性结构的研究取得了重要进展，但由于表面的手

性现象通常具有与立体手性不同的物理化学现象和规律，目前形成的重要研究方向和面临的难题包括：①表面手性结构产生的规律及传递的途径；②表面手性结构的识别和分析技术；③表面手性结构的调控；④表面手性结构的性质。解决该难题，需要利用诸如STM等多种实验技术并需要同理论研究相结合。

参考文献

[1] Xu Q M, Wang D, Wan L J, Wang C, Bai C L, Feng G Q, Wang M X. Discriminating chiral molecules of (*R*)-PPA and (*S*)-PPA in aqueous solution by ECSTM [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41 (18): 3408～3411

[2] Yuan Q H, Yan C J, Yan H J, Wan L J, Northrop B H, Jude H, Stang P J. Scanning tunneling microscopy investigation of a supramolecular self-assembled three-dimensional chiral prism on Au(111) surface [J]. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130 (28): 8878～8879

[3] Lopinski G P, Moffatt D J, Wayner D D M, Wolkow R A. Determination of the absolute chirality of individual adsorbed molecules using the scanning tunneling microscope [J]. Nature, 1998, 392: 909～911

[4] You H, Fain Jr S C. Structure of carbon monoxide monolayers physisorbed on graphite [J]. Surf. Sci., 1985, 151 (2-3): 361～373

[5] Böhringer M, Morgenstern K, Schneider W D, Berndt R. Separation of a racemic mixture of two-dimensional molecular clusters by scanning tunneling microscopy [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38 (6): 821～823

撰稿人：陈　婷　万立骏
中国科学院化学研究所，wanlijun@iccas.ac.cn

电化学界面结构的理论模型

Theoretical Models for Electrochemical Interfaces

电化学界面的理论是现代电化学的重要支柱，在弄清该界面的结构与性质之前，无法透彻地阐明界面上发生的各种电化学过程的微观实质。1853 年 Helmholtz 首先提出金属/电解质溶液界面是由金属上的剩余电荷与贴近金属表面的、电荷符号相反的离子层组成的，这便是当前人们所熟知的双电层概念。20 世纪 20 年代起，人们开始致力于金属/电解质溶液界面结构与性质的深入研究，20 世纪 50 年代后又开始半导体/电解质溶液界面结构与性质的研究。随着电化学研究体系的不断拓展，目前不仅电子导体（金属、半导体、电子离子导体）/离子导体（包括电解质溶液、离子熔体和固体离子导体）界面备受普遍重视，所谓的软电化学界面（soft electrochemical interface）也受到关注。软电化学界面主要包括不可互混电解质溶液之间的界面（interface between two immiscible electrolyte solutions，ITIES）、聚电解质/电解质溶液界面（如质子导电膜和离子交换膜内部的界面）和成团两亲（amphiphilic）分子（如类脂泡囊或薄层、LB 膜和生物膜等）/水溶液界面。电子导体/离子导体界面的深入研究与解决电化学能量转换、电催化和腐蚀防止等重大问题紧密相关，而软电化学界面是生物电化学和胶体科学的核心课题[1]。

金属/电解质溶液界面是最基本的电化学界面。这种界面的理论模型首先建立在热力学和静电学的基础上，金属被视为理想的导体，分子水平的理论处理只限于双电层的紧密层。20 世纪 80 年代整个界面的真正分子模型才应运而生[2]，电化学界面的经典静电学概念开始向凝聚态物理的现代概念过渡，随后计算机模拟方法（如分子动态学模拟、Monte Carlo 模拟和 Car-Parinello 模拟等）被用于处理更接近真实的金属/电解质溶液界面的理论模型[2,3]。与此同时，单晶金属/电解质溶液界面的实验研究推动了“电化学表面科学”的出现。尽管如此，有关金属/电解质溶液界面的许多基本问题依然没有得到明确的回答。比如，在实验上如何解释不同溶剂的电解质溶液中 Hg 电极微分电容曲线电容峰的起源、何为多晶金属电极的零电荷电位以及如何解释多晶金属电极的微分电容曲线，对这些看来似乎非常传统的问题仍无明确的答案。又如，虽然人们意识到水（溶剂分子）和吸附质与金属表面相互作用对界面结构影响的重要性，但是金属表面上溶剂分子的真实结构与状态如何，吸附质与金属表面、吸附质之间如何发生作用，

有关的概念需要进一步明确。值得指出的是，由于金属/电解质溶液界面的固有复杂性，采用高级的计算机模拟方法研究金属/电解质溶液界面无疑是必要的，然而计算机模拟是数值实验，远未达到对界面性质进行数学描述的理论目标，与真正意义上的电化学界面分子理论尚有很大差距。

与金属/电解质溶液界面的研究相比，其他电子导体/离子导体界面的研究相对较少，因而留下更宽阔的研究空间。就唯象概念的层面而论，半导体/电解质溶液界面的物理图像比金属/电解质溶液界面的复杂，该界面的现有理论主要侧重于空间电荷层电位分布的分析，半导体/电解质溶液界面的表面态、深位置能级对界面的影响却缺乏深入的探讨。金属氧化膜的组成与结构比典型的半导体材料复杂得多，因而用半导体/电解质溶液界面模型描述金属/氧化膜/电解质溶液界面自然是非常粗糙的。此外，金属/离子熔体界面以及金属/固体电解质界面的紧密层等许多基本概念都需要继续深入探讨。至于软电化学界面的研究，可以认为目前仍处在起步阶段。

创建电化学界面理论遇到的困难在于它不仅涉及固体理论和液体理论，而且涉及固/液两相的相互作用。虽然固体和液体的体相理论已发展到相当的程度，但边界效应和固/液两相之间相互作用的处理是非常困难的。尤其是，电化学界面是带电的界面，界面的带电状态将对溶剂分子和离子的吸附产生巨大影响。比如，水分子和离子在金属电极上吸附的特征随着电位区的改变而有不同的表现，与高真空中金属上的吸附存在很大差别。有鉴于此，在表面科学中已达到很高水准的“第一原理计算（first principle calculations）”虽被用于金属电极双电层结构的理论探索，但得出的结论实际上存在较大争议，这与金属电极表面溶剂分子层的模型过于粗糙不无关系。

综上所述，电化学界面是一个相当复杂的体系，很难期望用单一的理论模型来概括各种界面的物理图像。在可预期的将来，金属/电解质溶液界面的理论模型依然是研究的重点，为此电化学家们必须进一步发展揭示界面结构的原位实验方法，从实验上加深对这种界面分子结构的了解，与此同时，必须开展与其他学科领域科学家的紧密合作，创建与完善适合于电化学界面的新的理论方法。为了揭示生物电化学过程，加强对聚电解质/电解质溶液界面和成团的两亲分子/水溶液界面的研究势在必行，该界面属于不可充电的带电界面，建立这种界面的理论模型更具开创性。

参 考 文 献

[1] Kornyshev A A，Spohr E，Vorotyntsev M A. Electrochemical interfaces：At the border line [M]. Encyclopedia of Electrochemistry vol. 1. Thermodynamics and Electrified Interfaces. Gileadi E，Urbakh M. Weiheim：Wiley-VCH，2002：33～132

[2] Guidelli R，Schmickler W. Recent developments in models for the interface between a metal and an aqueous solution [J]. Electrochim. Acta，2000，45：2317～2338

[3] Schmickler W. Electrical double laters：theory and simulations [M]. Encyclopedia of Electrochemistry. vol. 1. Thermodynamics and Electrified Interfaces. Gileadi E，Urbakh M. Weiheim：Wiley-VCH，2002：133～161

撰稿人：吴辉煌　田昭武

厦门大学固体表面物理化学国家重点实验室，hhwu@xmu.edu.cn

超临界流体中的微观聚集行为对化学反应热力学性质的影响

Effect of Molecular Clustering on the Thermodynamic Properties of Chemical Reactions in Supercritical Fluids

近年来，以从源头上消除污染、节省资源为核心的绿色化学引起国内外的普遍关注。在解决经济、资源、环境三者矛盾的过程中，绿色化学的作用和地位日益重要。绿色化学的发展将引起化工生产方式的变革。传统的化学工业使用大量挥发性有机溶剂，是造成环境污染的重要原因之一。同时，溶剂的大量挥发造成严重的浪费。因此，有效利用绿色溶剂取代传统的有害溶剂是绿色化学的重要内容。超临界流体是重要的绿色溶剂之一。

超临界流体是温度和压力同时高于其临界值的流体。图 1 是纯物质的相图，T_c 和 p_c 分别为临界温度和临界压力。图中阴影部分为超临界流体。超临界流体具有许多特性，如具有很强的溶解低挥发性物质的能力，表面张力为零，黏度低，扩散系数大，其物理化学性质随温度和压力变化十分敏感等。因此，其性质可以通过改变温度和压力进行连续调节，特别是在临界点附近，温度和压力的微小变化会显著地影响流体的性质，如密度、黏度、介电常数、扩散系数和溶剂化能力等[1]。

超临界流体的研究始于 19 世纪，但直到 20 世纪 80 年代才得到广泛重视。但最初的研究工作大多限于萃取分离领域。啤酒花等天然物质超临界 CO_2 提取工

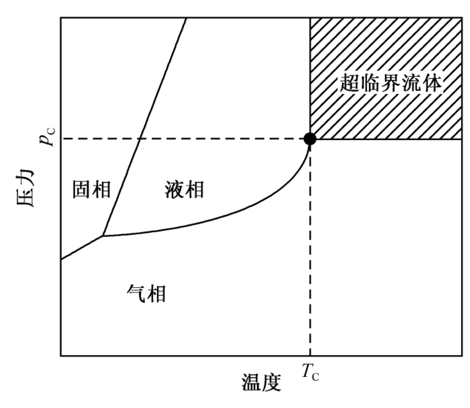


图 1　纯物质的压力-温度相图

业化的实现进一步激发了人们对超临界流体的研究兴趣。目前，超临界流体科学与技术受到高度重视。世界上许多国家都投入大量人力和物力开展相关研究。在深入研究超临界流体特性的同时，一些新技术、新工艺不断出现，超临界流体技术已经在萃取分离、化学反应工程、材料科学、环境保护、食品、医药、分析技术、微电子技术等许多领域已经得到一定的应用，并显示了广阔的应用前景。充分利用超临界流体的特性发展新技术，有望解决一些现有其他技术难以或无法解决的难题。然而，超临界流体技术远没有发挥其应有作用，主要是因为还有许多重要的科学和技术问题需要解决，这些问题的解决不但将推动超临界流体理论的发展，而且将推动相关技术的发展，产生巨大的经济、社会和环境效益。

超临界态化学反应研究是超临界领域的重要部分。20 世纪 90 年代以来，超临界条件下的化学反应研究受到广泛的重视。迄今为止，人们已经对超临界流体中的许多化学反应进行了研究，发现超临界态化学反应的许多特性，如改变压力或加入少量共溶剂可以使某些反应的转化率、反应速率改变几个数量级，可以提高反应的选择性，减少副产物；容易实现反应-分离一体化，取消附加的分离过程；催化剂寿命长、效率高；可以用环境友好反应介质（如超临界 CO_2、超临界 H_2O 等）取代有害介质[2~5]。然而，由于超临界流体本身的一些特性，其应用不是简单的溶剂替代，有许多重要问题有待研究和解决。超临界态化学反应研究已成为近年来发展起来的一个新兴的研究领域。

超临界流体反应体系的微观聚集行为对超临界态化学反应热力学性质的影响是有待解决的重要难题。这是由于超临界流体中存在特殊的分子聚集行为[3,6]，并且聚集行为随温度和压力的变化十分敏感，从而导致超临界态化学反应的热力学性质随温度和压力的变化十分敏感。具体讨论如下：

对于化学反应，化学反应式可表示为：

$$\mathrm{A}+\mathrm{B}\Leftrightarrow \mathrm{C}+\mathrm{D} \tag{1}$$

热力学平衡常数可以用下式表示：

$$K_a=\frac{\gamma_c x_c \gamma_d x_d}{\gamma_a x_a \gamma_b x_b}=K_\gamma K_x \tag{2}$$

其中：

$$K_\gamma=\frac{\gamma_c \gamma_d}{\gamma_a \gamma_d} \tag{3}$$

$$K_x=\frac{x_c x_d}{x_a x_b} \tag{4}$$

上面公式中 x_a、x_b、x_c 和 x_d 分别为平衡条件下各物质的摩尔分数，γ_a、γ_b、γ_c 和 γ_d 分别为相应的活度系数，K_x 是体系的表观平衡常数。

根据化学热力学理论可知，平衡常数 K_a 只是温度的函数，与压力无关。根据上面的讨论可知，在超临界反应体系中，存在分子间聚集行为。分子聚集对反

应体系中组分的活度系数有很大影响[6]。由于聚集行为随压力变化十分敏感，因此反应体系中各组分的活度系数随温度和压力的变化急剧变化，即 K_γ 随压力变化敏感。由于 K_a 只是温度的函数，由式（2）可知，表观平衡常数 K_x 与活度系数密切相关。换句话说，平衡转化率可以通过改变体系的压力进行调节。如何描述超临界体系的聚集行为以及聚集行为对活度系数的影响有待研究和解决，因此，描述微观聚集行为对化学反应热力学性质的影响是有待解决的重要难题。

未来主要研究目标是解决超临界反应体系的聚集行为以及聚集行为对化学反应热力学性质的影响这一关键难题。随着化学热力学理论和超临界流体科学与技术的发展，这一难题将逐步得到解决，超临界态化学反应技术将得到越来越广泛的应用。

参 考 文 献

[1] Mchugh M A，Krukonis V J. Supercritical fluid extraction：Principles and practice. 2nd Ed [M]. Boston：Butterworth，1994

[2] Jessop P G，Leitner W. Chemical synthesis using supercritical fluids [M]. Weinheim：Wiley-VCH，1999

[3] 韩布兴等. 超临界流体科学与技术 [M]. 北京：石化出版社，2005

[4] Gao L，Wu W Z，Hou Z S，et al. Transesterification between ethyl acetate and n-butanol in compressed CO_2 in the critical region of the reaction system [J]. Phys. Chem. B，2003，107 (47)：13093～13099

[5] Nishiyama Y，Wada T，Asaoka S，et al. Entrainer effect on photochirogenesis in near-and supercritical carbon dioxide：Dramatic enhancement of enantioselectivity [J]. J. Am. Chem. Soc.，2008，130 (24)：7526～7527

[6] Hou M Q，Zhang X. G，Han B X，et al. New topic of supercritical fluids：Local activity coefficients of supercritical solvent and cosolvent around solute [J]. J. Chem. Phys.，2008，128：Art. No. 104510

撰稿人：韩布兴

中国科学院化学研究所，hanbx@iccas.ac.cn

水在生命化学过程中的作用

The Role of Water in the Biochemical Processes

在地球上生命演化的过程中，水扮演着重要的角色，人体中水的含量约占70%，地球上约75% 被水覆盖着。从某种意义上讲，水是生命的象征。它一方面为生命提供了一个合适的介质环境，另一方面也是某些生命过程的直接参与者。关于水在生命化学过程中的作用的认识一直是研究的热点。

“工欲善其事，必先利其器”。基于对水的物化参数的测量而发展起来的多种实验技术，给水这一领域的研究提供了有力的武器[1]。在经典的物化方法中，吸附等温线、量热、渗透压及溶剂性质的测量等技术，已成功地应用于生命体系中水的研究。红外光谱、荧光探针、顺磁探针、核磁共振、X 射线晶体衍射、中子衍射、介电常数测量等近代技术的发展，对于探明生命体系中水的微观结构做出了更为重要的贡献。为了更好地描述生物体系中水的动态学性质，时间分辨的技术也被逐渐应用到水与生物分子相互作用的过程中[2]。总之，随着现代仪器的迅速发展，人们对水在生命化学过程中的行为有了越来越清晰的认识。

水在生命体系中的存在形式是多种多样的，这种多样性恰恰反映了水和生物分子多样的相互作用方式。笼统地来讲，在生物大分子的水溶液中，存在三大类水分子：①不受溶解的生物大分子影响的水分子，称为体相水；②与生物大分子表面相互作用的水分子，称为表面水；③紧密结合在生物大分子内腔和深隙中的水分子，称为结合水。蛋白质和核酸是生命过程的重要参与者，是生物大分子的典型代表。下面，我们将列举文献中已报道的水在蛋白质和核酸参与的生物过程中所起的重要作用。

蛋白质的特定三维结构是保持其正常生物功能的必需形态。研究中发现，水对蛋白质三维结构的维持以及酶活性中心的调制起着重要的作用[3]。蛋白质的折叠伴随着一个部分脱水的过程。相反的，水分子对肽键周围氢键的扰动，成为蛋白质变性的关键步骤[4]。生物体的有机运作离不开各类高效的酶催化反应，而水分子在酶催化反应的过程中的重要地位也逐渐被人们所发现和研究。酶蛋白质表面荷电基团以离子键与水分子相互作用，形成离子型水合层；亲水极性基团以氢键与水分子相互作用，形成极性水合层；非极性基团与水之间相互作用，在其周围形成疏水水合层。在蛋白酶参与的反应中，对于一些疏水性底物，存在于蛋白疏水腔中的反应活性中心成为其反应的主要位点；对于酸性或碱性基团为活性中

心的酶催化反应，存在于这些基团周围的水合层的破裂才能使反应中心暴露，从而促使反应的进行。另外，存在于蛋白中的水链能够为质子和其他离子的移动提供通道[5]。

水对 DNA 结构的平衡也起着关键的作用。X 射线晶体衍射，核磁共振，介电弛豫，以及分子动态模拟等方法已经表明 DNA 结合有大量的水分子。通过介电弛豫方法，发现 B 型 DNA 的每个核苷上有 18～19 个水分子，而 A 型 DNA 的每个核苷上仅结合有 13～14 个水分子。因此，通过水含量的调变，DNA 结构将会发生构型的转变[6]。

在 DNA 表面的水分子不仅对于 DNA 结构的平衡起着重要的作用，同时表面水对于 DNA 与蛋白以及 DNA 与其他配体的相互识别也起着关键的作用。热动力学分析结果表明，从蛋白和 DNA 的界面释放出水有利于二者结合（图 1）。进一步从结构分析来看，存在于蛋白质-DNA 复合物表面的大部分水除了维持液态环境以外，同时也起到屏蔽存在于蛋白质和 DNA 中电负性原子之间的静电排斥的作用；另外一小部分界面水行使连接蛋白和 DNA 之间氢键的作用[7]。在药物与 DNA 结合的过程中，一部分水分子会被释放出来。因此，焓和熵的改变相互权衡决定了整个药物与 DNA 识别过程的自由能[8]。

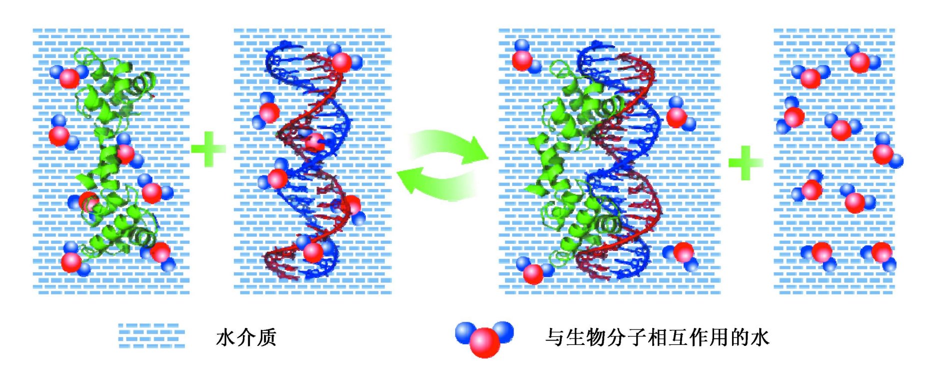


图 1　蛋白质-DNA 相互作用示意图

相互作用的过程伴随着水的释放

尽管对于“生命是否能在非水介质中演化”尚无定论，但是水对地球上生命存在的重要性是毫无疑问的[9]。研究人员已经通过不同的物理化学手段获得了大量的实验室数据，对于水在某些生物体系已经有了一定的认识，但是不可否认，面对复杂的生物过程，多样的反应单元，目前的认识还是非常有限的，在很多问题上还是存在很大的争议。例如：存在于细胞质中水的性质一直是一个争论焦点。有些人认为细胞中的水类似于体相水；有些人认为由于细胞中大量生物大分子和表面的存在，导致水的结构被修饰；还有人认为细胞中的水更像凝胶。此外，对存在于生物分子表面的水分子的理解与认识也是目前的一个研究热点。

总之，生命体系的复杂多样性导致了水在不同生物过程中表现出了不同的形态和不同的功能，清晰地描绘生物体系中所有水的行为是一项浩大的工程，水在生命化学过程中的作用是一个永远值得探索的课题。

参考文献

[1] 章正廉．生命与水．http://kx.pyjy.net/source/czhx/shui/114_sr.asp

[2] Pal S K, Zewail A H. Dynamics of water in biological recognition. Chem. Rev., 2004, 104: 2099～2123

[3] Nicholls P. Introduction: The biology of the water molecule. Cell. Mol. Life Sci., 2000, 57: 987～992

[4] Kovács I A, Szalayl M S, Csermely P. Water and molecular chaperones act as weak links of protein folding networks: Energy landscape and punctuated equilibrium changes point towards a game theory of proteins. FEBS Lett., 2005, 579: 2254～2260

[5] Pocker Y. Water in enzyme reactions: biophysical aspects of hydration-dehydration processes. Cell. Mol. Life Sci., 2000, 57: 1008～1017

[6] Umehara T, Kuwabara S, Mashimo S, Yagihara S. Dielectric study on hydration of B-, A-, and Z-DNA. Biopolymers, 1990, 30: 649～656

[7] Jayaram B, Jain T. The role of water in protein-DNA recognition. Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct., 2004. 33: 343～361

[8] Pal S K, Zhao L, Zewail A H. Water at DNA surfaces: Ultrafast dynamics in minor groove recognition. PNAS, 2003, 100: 8113～8118

[9] Ball P. Water as an active constituent in cell biology. Chem. Rev., 2008, 108: 74～108

撰稿人：贾国卿　李　灿

中国科学院大连化学物理研究所，gqjia@dicp.ac.cn

分子反应的本质和控制

Understand and Control of Chemical Reactions at the Molecular and Quantum Level

人类文明的进步与发展是建立在对化学物质的认识和运用之上。人类历史也正是用不同时代所依赖的化学物质与能源如青铜、铁器、煤、石油和原子能等来划分。化学是关于物质及其变化的科学，分子反应是最基本和最重要的化学变化。化学反应不仅仅涉及反应前后分子结构的变化，而且涉及分子反应前后能量和能级的变化。千百年来人类对不同的化学反应产物和过程的控制一直是通过对化学反应的外部条件，比如反应物的浓度、温度、压力、流速和混合条件等的控制来进行。对这些外部条件的有效选择和控制是建立在对化学反应的热力学函数、反应的宏观与微观机理以及反应的宏观与微观速率的猜测、认识以及定量测量的基础之上。随着现代量子理论、激光技术和大型计算机等实验工具的发展，人类对于分子内部能级结构和化学反应微观过程与机理的认识越来越深入，也使得通过精心剪裁的激光脉冲对分子运动和反应的动力学过程直接进行量子相干控制（quantum interference control），从而使得实现对分子化学反应的微观动力学过程进行直接影响和控制这一化学家的梦想成为可能[1]。

人类对于化学反应的量子和相干本质的认识已经相当深入。1986 年 Herschbach，李远哲和 Polanyi 因为他们通过交叉分子束技术和激光技术在基元化学反应方面的实验和理论研究中的贡献获得了诺贝尔化学奖[2,3]。1999 年 Zewail 因为在利用飞秒激光光谱方法研究化学反应的过渡态和相干本质方面的研究获得了诺贝尔化学奖[4]。基元化学反应的过渡态理论自 20 世纪 30 年代以来也得到了长足的发展，在描述性的经典过渡态理论基础上发展出了能够较为准确计算气相和液相中的某些基元化学反应速率的量子过渡态和半经典过渡态理论和相关的计算方法[5,6]。对于较为简单的三原子、四原子化学反应，如 $H+H_2O$，$F+H_2$ 等最为重要和简单的基元化学反应，精确的量子力学计算能够准确而且完整地描述具有转动量子分辨的基态势能面和过渡态的量子结构细节。准确的量子动力学计算结果能够和准确的交叉分子束激光检测实验结果进行定量的比较[7]。对于某些四原子以上的化学反应，准确近似的量子力学计算也已经能够和实验结果进行定量的比较。这些研究中，中国科学院大连化学物理研究所分子反应动力学国家重点实验室杨学明和张东辉研究组的实验和理论研究完美结合，代表了这一领域的国

际最好研究水平。自1960年激光发明以来，人们通过纳秒（10^{-9}秒）、皮秒（10^{-12}秒）、飞秒（10^{-15}秒）以及阿秒（10^{-18}秒）脉冲激光，已经对气相、凝聚相及生物体系的超快基元反应动力学进行了深入的研究，对不少重要的基元化学反应速率进行了准确测量。

对化学反应的量子和量子态相干特性的准确认识也使得对基元化学反应进行量子相干控制成为可能[1]。最为简单的化学反应控制是利用激光选择性激发分子内与反应过程中与断键或成键相关的化学键或分子基团从而选择性产生反应产物，实现该思想的原理性试验于1990年由Crim等实现[8]。通过激光和电场等对反应物的空间取向的立体化学进行控制也是化学反应控制的途径之一[8]。Brumer与Shapiro等在20世纪80年代中期提出了基于分子能级态分辨的量子相干以选择性控制不同反应产物通道分支比的方法，此类量子相干控制被称作Brumer-Shapiro型，相关的实验研究在1993年左右由Gordon和Bersohn等研究小组在CH_3I分子的光解反应中分别实现[8,9]。以上相干控制方法因为受到多原子分子内振动弛豫（intramolecular vibrational relaxation，IVR）和能量弛豫过程的限制，难以被应用到复杂的多原子分子化学反应中，近年来进展相对较少。

Tannor、Kosloff与Rice等在20世纪80年代中期提出了基于对超快激光脉冲的相位和色散进行脉冲啁啾整形调制（chirping或者pulse shaping）以控制量子态时间相干特性从而对化学反应进行相干控制的理论。此类量子相干控制被称作Tannor-Rice型，相关的实验研究在1991年左右被Gerber和Zewail等研究小组分别在Na_2和$Xe\text{-}I_2$等分子体系中实现[9,10]。1993年左右，Warren和Rabitz等进一步发展出通过由计算机运算的闭环学习算法（closed-loop learning algorithms）来控制超快激光脉冲调制以实现对复杂化学反应进行相干控制的概念和理论方法，大大推动了对复杂的溶液和生物体系化学反应的相干控制研究[9,10]。随着相关的原理性实验被逐步实现，结合闭环学习算法的Tannor-Rice型量子相干控制也成为该领域的主流。原理上高精度的相干控制可以被发展出来，并有可能被应用到更广泛的化学反应体系中[10]。

应该清楚地认识到，分子反应的量子本质和量子相干控制研究在理论和实验上都非常具有挑战性。首先，人们对于基电子态上少数原子的基元化学反应虽然已经能够非常准确地认识，但是对更多原子参与的化学反应，以及涉及电子激发态或有势能面交叉的简单基元化学反应仍然缺少基本的了解，实验现象仍然没有办法进行准确的理论计算和提供定量的解释。其次，虽然在原理上通过闭环学习算法可以自动寻找到特定化学反应相干控制的最佳途径，但由于分子反应过程量子态结构非常复杂，不仅没有万全的闭环学习算法，而且如何在具有天文数字般可能性的闭环学习算法中设计和寻找最适合于特定化学反应体系的最佳算法，仍然没有一定之规。这些问题的解决，取决于理论和实验化学家以及物理学家对多

原子分子的量子态及其反应动力学过程的深入了解。这些都需要基于新的理论和实验方法，以及超大型计算和模拟能力的发展。对分子反应的本质和控制的研究，不仅是化学研究的重要前沿科学难题，也是对人类认识能力极限的真正挑战之一。

参考文献

[1] Rice S A. Interfering for the good of a chemical reaction. Nature, 2001, 409: 422
[2] Lee Y T. Molecular beam studies of elementary chemical processes (Nobel Lecture). Angew. Chem. Int. Ed., 1987, 26: 939
[3] Polanyi J C. Some concepts in reaction dynamics (Nobel Lecture). Angew. Chem. Int. Ed., 1987, 26: 939
[4] Zewail A H. Femtochemistry: Atomic-scale dynamics of the chemical bond. J. Phys. Chem. A, 2000, 104: 5660
[5] Hänggi P, Talkner P, Borkovec M. Reaction-rate theory: fifty years after Kramers. Rev. Mod. Phys., 1990, 62: 252
[6] Clary D C. Quantum theory of chemical reaction dynamics. Science, 1998, 279: 1879
[7] Qiu M H, Ren Z F, Che L, Dai D X, Harich S A, Wang X Y, Yang X M, Xu C X, Xie D Q, Gustafsson M, Skodje R T, Sun Z G, Zhang D H. Observation of feshbach resonances in the $F+H_2 \rightarrow HF+H$ reaction. Science, 2006, 311: 1440
[8] Zare R N. Laser control of chemical reactions. Science, 1998, 279: 1875
[9] Ohmori K. Development of ultrahigh-precision coherent control and its applications. Proc. Jpn. Acad. Ser. B, 2008, 84: 167
[10] Rabitz H, Vivie-Riedle R D, Motzkus M, Kompa K. Whither the future of controlling quantum phenomena? Science, 2000, 288: 824

撰稿人：王鸿飞
中国科学院化学研究所，hongfei@iccas.ac.cn

时间分辨的化学反应动力学

Time Resolved Chemical Reaction Dynamics

分子反应动力学是一门研究化学反应机理的重要学科，这一学科对于我们如何理解化学反应至关重要。同时，了解化学反应的机理对于控制化学反应具有重要的意义。而化学反应过程的快慢是反应机理研究的一个指标，任何化学反应的研究都会遇到这一问题。因此，时间分辨的分子反应动力学研究在化学研究过程中备受关注，也是近几十年来物理化学家们努力研究的一个重要课题。

由于不同化学反应的特性非常不一样，因此，不同反应过程所需要时间相差也很大。从宏观到微观，化学反应的时间从以年来计算的，如金属表面的腐蚀反应，到以飞秒计算的超快反应过程，如光诱导的超快化学反应过程。在过去的几十年里，时间分辨的化学反应动力学研究取得了巨大的成就。主要的研究进展有以下几个方面：

（1）从实验研究方面来说，物理化学家在过去的几十年里，发展了许多新的实验方法使得我们能够从较慢的宏观化学反应过程的研究，逐步进入到微观的超快化学反应动力学的研究；时间尺度逐渐从秒、毫秒、微秒、纳秒、皮秒进入到飞秒（10^{-15}秒）的层次，使得我们对化学反应动力学的研究真正进入到了原子分子和量子态分辨的层次，为我们研究和探测分子反应过程的过渡态提供了绝佳的研究方法。这一研究方向的发展以 1999 年 Zewail 教授获得诺贝尔化学奖为代表[1]。近年来，阿秒（10^{-18}秒）技术的发展[2]，使得我们研究化学体系中电子超快过程的研究成为可能。而实验上在这些时间分辨动力学的突破，带动了超快动力学理论的快速发展。时间分辨动力学的理论研究由模型理论研究发展到了以第一原理出发的理论研究。时间分辨动力学理论的发展使得我们对化学反应过程的研究更加深入。因此，时间分辨动力学研究的发展对于化学动力学理论的发展起到了极大的推动作用。

(2) 时间分辨动力学的研究在过去的几十年中在化学研究的各个方面得到了极大的应用。从气相化学反应到液相和固相化学反应，从大气化学中的光化学动力学到生物分子[3]、表面催化[4]等过程的动力学研究，时间分辨的化学动力学研究发挥了极大的作用。这一方面的研究将持续推动这些相关领域研究的进一步的发展，特别是较为复杂体系的动力学研究。同时，也将进一步推动复杂体系的理论动力学研究的发展。

（3）飞秒激光的发展，尤其是超快飞秒波形（pulse shape）控制技术的快速发展，对于时间分辨分子动力学研究起到了极大的推动作用。一个崭新的研究领域，分子以及相关化学过程的量子调控研究，得到了快速发展。利用现代的超快飞秒波形控制技术，科学家们可以改变超快激光的波形用于原子和分子相关过程控制的研究[5,6]。近年来，这一技术被广泛用于原子、分子、化学反应过程的调控研究。这一研究方向不仅对于分子反应动力学研究具有重要意义，对于量子信息及量子计算机科学的发展都具有相当重要的意义。

（4）时间分辨动力学研究，对于多电子激发态非绝热动力学的研究，起到了非常重要的作用。时间分辨的动力学研究使得我们真正理解了不同激发态之间跃迁的真实动力学图像以及不同过程的速率。

从目前来看，时间分辨的动力学研究有以下几方面的难点：

（1）大尺度时间范围的动力学研究。由于不同体系反应的时间尺度范围相差很大，因此很难用单一一种技术。因此，不同的动力学过程需要不同的技术来研究。

（2）复杂体系如生物分子、表面催化等的时间分辨动力学研究将是一个难点。但是，时间分辨动力学研究对于复杂体系的研究是至关重要的手段。

（3）原子和分子体系的量子调控研究是原子分子动力学研究的一个重要的研究方向。但是此基础研究方向在量子信息科学应用方面的突破将是一个难点。

（4）近年来，阿秒激光技术有了新的突破，但是如何应用其来研究原子和分子相关过程的动力学将是未来重要的研究方向。

参考文献

[1] Zewail A H. Femtochemistry: Ultrafast dynamics of the chemical bond [M]. volume 1-3. Singapore: World Scientific Pub Co, 1994

[2] Paul P M, Toma E S, Breger P, et al. Observation of a train of attosecond pulses from high harmonic generation [J]. Science, 2001, 292: 1689～1692

[3] Kukura P, McCamant D W, Yoon S, et al. Structural Observation of the primary isomerization in vision with femtosecond-stimulated Raman [J]. Science, 2005, 310: 1006～1009

[4] Onda K, Li B, Zhao J, et al. Wet electrons at the H_2O/TiO_2 (110) surface [J]. Science, 2005, 308: 1154～1158

[5] Prokhorenko V I, Nagy A M, Waschuk S A, et al. Coherent control of retinal isomerization in bacteriorhodopsin [J]. Science , 2006, 313: 1257～1261

[6] Assion A, Baumert T, Bergt M, et al. Control of chemical reactions by feedback-optimized phase-shaped femtosecond laser pulses [J]. Science, 1998, 282: 919～922

撰稿人：杨学明

中国科学院大连化学物理研究所，xmyang@dicp.ac.cn

非正交轨道的价键理论 Hamiltonian 矩阵计算

Evaluation for Hamiltonian Matrix in Non-Orthogonal Valence Bond Theory

价键理论是与分子轨道理论并行的两大现代化学键理论之一，它们几乎同时建立于 20 世纪 20 年代的后期。价键理论的核心思想是电子两两配对形成定域的化学键。价键理论具有物理图像清晰、与经典的化学键概念相吻合的特点，深受实验化学家的喜爱。

在 1923～1927 年期间，Heisenberg 和 Schrödinger 几乎同时分别提出了矩阵力学和波动力学，建立了量子力学。1927 年，年轻的 Heitler 和 London 前往苏黎世与 Schrödinger 一起工作，同年夏天他们发表了著名的论文 *Interaction between Neutral Atoms and Homopolar Binding*[1]。在这篇论文中，他们以电子配对的思想用量子力学理论处理氢分子，所提出的波函数形式就是现在的 Heitler-London 函数。1929 年，Slater 提出了行列式方法[2]。1931 年，他将 Heitler-London 函数推广到任意 n 电子体系[3]。同一年，Pauling 也发表了他的著名论文[4]，建立了多原子分子体系的量子力学理论框架。他提出了杂化、共振、电负性等重要的思想，奠定了现代化学键理论和分子物理学的基础。随后，他发表了一系列论文，应用共振、杂化等概念讨论了那个时代的几乎所有结构化学的问题。这些论文导致了他的著名专著 *The Nature of the Chemical Bond* 的出版。他处理问题的思想和方法称之为共振论。事实上，共振论可以认为是 Lewis 化学键理论的量子力学表现形式。1932 年，Rumer 提出了获得独立价键结构的规则[5]。至此，价键理论的理论框架基本建立，人们称价键函数为 Heilter-London-Slater-Pauling（HLSP）函数。

在价键理论中，HLSP 函数具有电子配对意义，其形式为[6]：

$$\Phi_K = \hat{A}\,\Omega_K\Theta_0 \tag{1}$$

式中 $\hat{A}$ 是反对称算符，Ω_K 是空间函数，表示为单电子基的连续积：

$$\Omega_K = \varphi_1^K(1)\varphi_2^K(2)\cdots\varphi_N^K(N) \tag{2}$$

Θ_0 为自旋函数，表示为：

$$\Theta_0 = \prod_{i,j}\frac{1}{\sqrt{2}}[\alpha(i)\beta(j)-\alpha(j)\beta(i)]\prod_l\alpha(l) \tag{3}$$

其中 i、j 取遍所有的成键电子，l 取遍所有的未成对电子。在 HLSP 函数中，自旋函数保持不变，不同的共振结构对应的价键波函数的差别仅在于空间函数部分。对一组单电子基，线性无关的空间函数可以由对称群的标准 Young 表或者 Rumer 规则得到。式（1）的多电子体系波函数既是自旋算符的本征函数又满足反对称要求，它对应于电子 i、j 配对而 l 为未配对电子的一个价键结构。体系真实波函数可表达为 HLSP 函数的线性组合：

$$\Psi = \sum_K C_K \Phi_K \tag{4}$$

1964 年，Matsen 提出了无自旋量子化学。在不考虑自旋的情况下，体系的物理量期待值与自旋函数的形式无关，他用对称群的 Young 算符构造了等价于 HLSP 函数的价键结构函数。在无自旋量子化学中，价键函数可以应用标准投影算符得到

$$\Phi_K = e_{11}^{[\lambda]} \Omega_K \tag{5}$$

式（5）被称为键表。其中 $e_{11}^{[\lambda]}$ 是置换群标准投影算符的第一对角分量，定义为：

$$e_{11}^{[\lambda]} = \left(\frac{f_\lambda}{N!}\right)^{1/2} \sum_P D_{11}^{[\lambda]}(P)P \tag{6}$$

式中 f_λ 为不可约表示［λ］的维数，$D_{11}^{[\lambda]}(P)$ 是置换 P 在［λ］中的 Young-Yamanouchi 标准表示矩阵的第一对角分量。根据式（4），哈密顿矩阵元和重叠矩阵元可以定义为：

$$H_{KL} = \langle \Phi_K | H | \Phi_L \rangle = \sum_{P \in S_N} D_{11}^{[\lambda]} \langle \Omega_K | HP | \Omega_L \rangle \tag{7}$$

$$M_{KL} = \langle \Phi_K | \Phi_L \rangle = \sum_{P \in S_N} D_{11}^{[\lambda]} \langle \Omega_K | P | \Omega_L \rangle \tag{8}$$

求得哈密顿矩阵元和重叠矩阵元后，代入久期方程 $HC=EMC$ 中可求得 C_K。

从头算价键理论方法面临的最主要的困难是“$N!$”的困难。从 Hamiltonian 和重叠矩阵元的计算式（7）和（8）可以看出，尽管其中的 $D_{11}^{[\lambda]}(P)$ 很容易求出，但是置换群 S_N 涉及到 $N!$ 项置换，因此 Hamiltonian 和重叠矩阵元都有 $N!$ 项。如果单电子函数是正交的，那么就只有少数非零的几项对矩阵元有贡献，因而矩阵元就容易求出。可是由于价键理论采用了非正交的原子轨道，所有的 $N!$ 项都对矩阵元有贡献。这就是从头算价键理论中的“$N!$”的困难。

价键理论在其建立的初期在定性应用中取得了巨大的成功，并曾是量子化学的最重要有效的理论方法，但是在从头计算成为量子化学计算主流的今天，由于价键理论采用的是非正交轨道的价键波函数，导致了其数学形式的复杂和计算上的困难，从而使得价键理论的发展与应用远远落后于分子轨道理论方法。价键理论的 Hamiltonian 矩阵计算无法应用如同分子轨道中的正交性条件来简化计算，因此，价键理论的计算量巨大，如何方便有效地计算价键理论的 Hamiltonian 矩

阵，及其一阶和二阶导数是价键理论发展的一个关键问题。

参 考 文 献

[1] Heitler W, London F. Wechselwirkung neutraler atome un homöopolare bindung nach der quantenmechanik. Z. Phys., 1927, 44: 455
[2] Slater J C. The theory of complex spectra. Phys. Rev., 1929, 34: 1293
[3] Slater J C. Molecular energy levels and valence bonds. Phys. Rev., 1931, 38: 1109
[4] Pauling L. J. Am. Chem. Soc., 1931, 53: 1367
[5] Rumer G. Zum theorie der spinvalenz. Gottinger Nachr., 1932, 27: 337
[6] Wu W, Wu A, Mo Y, Lin M, Zhang Q. Efficient algorithm for the spin-free valence bond theory. I. New strategy and primary expressions. Int. J. Quant. Chem., 1998, 67: 287

撰稿人：吴 玮
厦门大学固体表面物理化学国家重点实验室，weiwu@xmu.edu.cn

密度泛函理论及其应用

Development and Application of Density Functional Theory

20 世纪初量子力学的建立开拓了人们对物质世界的新认识，从原子、分子层次研究和深入认识了“硬物质”，如金属，半导体，陶瓷等，对于科学技术和社会的发展产生了巨大的推动作用。21 世纪被称为信息科学和生命科学的世纪，然而，任何生命结构是建立在“软物质”（DNA、蛋白质等）的基础上；而信息时代更是硬物质（硅半导体）与软物质（液晶）巧妙结合的时代。目前，软物质研究已经成为一个新的前沿，是跨越物理、化学、生物三大学科的交叉学科，被认为是 21 世纪新概念和高技术的一个重要源头。

硬物质以金属键、共价键等为主要化学键型，软物质则具有 De Gennes 给出的一个重要的特征：弱力引起大变化[1]。在生物体系中，弱相互作用是一类普遍存在的重要作用。生物超分子体系的形成即受若干弱相互作用的合力驱动。氢键和 van der Waals 作用都属于弱相互作用范畴。DNA 分子的双螺旋核苷酸链，α 螺旋多肽链或 β 折叠肽链，生物分子的溶剂化以及其他的很多现象都与氢键相互作用紧密地联系在一起[2]。而 van der Waals 力对松散堆积的软物质、生物分子、聚合物形成等过程均非常关键。

从微观的角度研究我们赖以生存的物质世界的物理、化学性质是一个非常复杂的问题，尽管 Schrödinger 的波动方程给了我们处理这些问题的最基本的方程式。该方程的解是体系的状态波函数 $\Psi(x_1, x_2, \cdots, x_N)$，它依赖于 $4N$ 个变量（N 为体系电子数，每个电子有三维空间变量及一维自旋变量），其复杂性随体系电子数增加而迅速增加。相比之下，任何体系电子密度 $\rho(r)$ 仅依赖于三维空间变量，因此采用密度作为搜索变量将大大简化变分求解问题。这构成了密度泛函理论（density functional theory，DFT）的基础。[3] 在 Kohn-Sham 的框架下[4]，DFT 方法的计算量与 Hartree-Fock 方法相当，甚至更少；而采用合适的交换相关泛函（exchange-correlation functional），其精度可以达到甚至好过传统后自洽场波函数方法。

经过几十年的发展，DFT 已成为目前处理复杂体系电子结构的最为有力的工具。虽然 DFT 原理上可以方便地处理任何多电子体系，但其精确的泛函形式迄今未知，所以寻找越来越逼近精确泛函的近似泛函是 DFT 研究的中心任务之一。通常，人们将 DFT 分为五阶。[5] 第一阶是局域密度近似（local density ap-

proximation，LDA)，其某点的能量密度，仅跟该点的密度有关。第二阶是广义梯度近似（generalized gradient approximation，GGA)，其某点的能量密度，不仅跟该点的密度有关，而且跟该点的密度梯度有关。LDA 和 GGA 在固体物理中广泛使用。第三阶被称为 meta-GGA，它在 GGA 的基础上增加了动能密度。是目前人们开发研究的重点之一。在化学中最为广泛使用的是位于第四阶的杂化泛函（hybrid functional)。它是在 GGA 的基础上混入 Hartree-Fock 形式的交换项，因而显含占据轨道的信息。第五阶的泛函应在杂化泛函的基础上，进一步引入未占据轨道的信息。第五阶的泛函原理上应最精确，但其发展仍处于初始阶段。

尽管密度泛函理论已取得了长足的进步，但也存在着明显的不足。Kohn，Becke 和 Parr 总结道[6]：对于强成键体系，LDA 可以给出结构、振动频率及电荷分布的合理描述，但它不适合于研究氢键、van der Waals 等弱相互作用体系，也不适合于研究键能、生成热、反应热等重要的热力学性质（mean absolute deviation，MAD＝2 eV)；GGA 在热力学性质的描述上取得重要进展（MAD＝0.3～0.7 eV)；而以 B3LYP（Becke exchange＋Lee-Yang-Par correlation＋Hartree-Fock exchange）为代表的“半经验”性的杂化 DFT 方法对于共价键的描述已取得了相当的成功，在不少情况下甚至可以达到很高的精度（MAD＝0.1 eV)。然而，B3LYP 明显低估了氢键作用和 van der Waals 力[7,8]，这使得其在生物体系中的应用受到了很大的限制。因此，对与生命相关的生物体系进行准确的理论描述，需要更精确的 DFT 理论，可以同时兼顾强的共价作用和弱相互作用。事实上，目前通用的 DFT（如 B3LYP）还存在着误差随体系增大而增大[9]及不能很好地描述反应过渡态能垒等缺陷[10]。

国际上，在理论方面，密度泛函理论的研究一直十分活跃；而在应用方面，多于 90%以上的计算都是基于密度泛函理论而完成的。目前，国内的研究主要集中在常规应用上，而对密度泛函理论本身和数值方法方面的研究涉及较少。未来密度泛函研究应在以下三方面进行努力：

(1）以解释实验，总结规律，抽提新概念为目标，针对某些有重大科学意义、国家需求和重大应用背景的热点问题（如涉及能源、环境等的多相、均相及酶催化反应过程)，进行深入系统的密度泛函方法的应用研究。

(2）以建立能同时合理描述硬软物质成键特征的新泛函为终极目标，发展新密度泛函，以克服现有的泛函还无法合理地描述弱相互作用、不能合理描述反应过渡态以及随着分子尺度的增大现有密度泛函方法的误差会不断累加的缺点。

(3）重视密度泛函新理论体系和新数值计算方法的发展，并以此进一步拓宽密度泛函的新应用领域（如激发态、动力学、相对论效应以及与光、电和磁的相互作用等)，以达到理论、方法、应用相互促进、共同发展的目标。

参考文献

[1] De Gennes P G. Soft matter. Rev. Mod. Phys., 1992, 64: 645

[2] Mattews H R, Freedland R A, Miesfeld RL. Biochemistry, A short course. New York: Wiley, 1997

[3] Hohenberg P, Kohn W. Inhomogeneous electron gas. Phys. Rev., 1964, B3: 864

[4] Kohn W, Sham J L. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. Phys. Rev., 1965, A4: 1133

[5] Tao J M, Perdew J P, Staroverov V N, Scuseria G E. Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids. Phys. Rev. Let., 2003, 91: 146401

[6] Kohn W, Becke A D Parr R G. Density functional theory of electronic structure. J. Phys. Chem., 1996, 100: 12974

[7] Grimme S, Antony J, Schwabe T, Muck-Lichtenfeld C. Density functional theory with dispersion corrections for supramolecular structures, aggregates, and complexes of (bio) organic molecules. Organic & Biomolecular Chemistry, 2007, 5: 741

[8] Xu X, Goddard W A III. The X3LYP extended density functional for accurate descriptions of nonbond interactions (London forces, electrostatics, and hydrogen bonding), spin states, and thermochemical properties. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101: 2673

[9] Wu J M, Xu X. The X1 method for accurate and efficient prediction of heats of formation. J. Chem. Phys., 2007, 127: 214105

[10] Zhao Y, Truhlar D G. Density functionals with broad applicability in chemistry. Theor. Chem. Acc., 2008, 120: 215

撰稿人：张　颖　徐　昕

厦门大学化学化工学院，xinxu@xmu.edu.cn

普适的线性标度第一性原理电子结构理论

Universal Linear Scaling Electronic Structure Theory Based on First Principles

电子结构理论的研究内容是在原子层次上理解和预测物质的性质。原则上，根据量子力学第一性原理，我们可以通过计算得到任意体系的所有可观测物理量。随着计算机能力的飞速发展，电子结构计算在研究中被广泛使用，使得计算成为与实验和理论三足鼎立的科学研究方法之一。现在，通过电子结构计算可以研究材料的力学、光学、磁学和输运特性等各方面的性质[1]。这使得我们既可以在原子层次上更深入地理解实验结果，也可以在实验之前通过计算机模拟得到预测性的结果，对实验进行指导，还可以通过计算机实验来验证一些理论猜想。由于电子结构理论计算的重要性，其两位奠基人 W. Kohn 和 J. Pople 于 1998 年获得诺贝尔化学奖。

在电子结构计算中存在的一个最大的问题就是，计算所需时间随体系尺寸的高阶幂急剧增长。比如对广泛采用的密度泛函理论（DFT），计算时间正比于体系尺寸的三次方。这种 $O(N^3)$的计算标度意味着体系尺寸增加一倍，计算所需的时间就要增加八倍。其他一些量子化学方法的计算标度更令人难以乐观：HF/DFT、MP2、CCSD、CCSD(T)分别为$O(N^3)$、$O(N^4)$、$O(N^{5\sim6})$、$O(N^7)$。因此，我们很难将现在的第一性原理电子结构理论应用到很大的体系。目前在大分子的实际计算中，人们通常采用一些半经验的参数化方法。但是这些方法的计算精度强烈地依赖于模型参数，因此不具有第一性原理方法的预言可靠度。

为了将第一性原理电子结构计算应用到大体系，人们在努力发展各种线性标度方法[2]，即计算时间只是正比于体系大小的方法。现有的线性标度算法大都基于所谓“近视原理”[3]，即一个空间区域的性质受相隔较远的空间区域的影响较小，在一定的条件下可以忽略。定量上，可以用密度矩阵的非对角元与距离的关系来描述：对绝缘体，非对角元随距离增大呈指数衰减，能隙越大衰减越快；对金属，零温下按幂次衰减，在有限温度下可出现指数衰减。基于量子力学的局域性，线性标度的电子结构计算方法的基本策略是忽略指数衰减尾巴，定义一些局域区域，只考虑局域区域内的物理量。局域区域的大小，和密度矩阵的衰减性质以及需要的精度有关，同时也与要计算的性质有关。一般而言，总能量及其导出物理量，如平衡几何构型，对局域区域大小不太敏感；而像极化率之类的物理量则相对比较敏感，因为波函数的尾巴在积分的时候被 r 加权。显然，只有当体系

尺寸大于局域区域的尺度时，线性标度算法才能真正带来计算效率的提高。所以如果通过 $T_{CPU}=cN_{atom}$ 来定义线性标度系数 c，我们希望获得一个尽可能小的线性标度系数。

杨伟涛等提出的分治方法（divide and conquer）是早期的线性标度算法，其基本思想是把空间分成不同的区域，在每个区域进行常规的电子结构计算，然后将结果整合在一起。

直接计算密度矩阵并施加局域性限制的线性标度方法，包括费米算符展开和费米算符投影。费米算符展开方法是把密度矩阵对哈密顿矩阵按多项式展开。不过，在通常的电子结构计算往往不需要计算整个密度矩阵。例如对绝缘体而言，密度矩阵可由 N_{el} 个 Wannier 函数构造，其中 N_{el} 为电子数。如果我们有一个在零温下湮灭所有费米能级以上本征值对应分量的投影算子，那么可以把它作用到一组尝试 Wannier 函数上，以产生一组张成 Wannier 函数空间的轨道，这就是费米算符投影方法的基本思想。最近发展的计算前线轨道的线性标度算法可以用来处理掺杂的半导体体系[4]。

另外一种现有的线性标度方法是泛函最小化方法。这类方法通过构造一个泛函，求泛函极值来解电子结构问题。同样的，通过施加局域化条件，可使整个算法达到线性标度。

上面提到的方法都集中在直接和间接对角化问题上。实际上，自洽场（SCF）过程中构造有效哈密顿量的算法也需要线性标度化；尤其是在杂化密度泛函理论中，实现精确交换计算的线性标度是很重要的。通常这个问题是和量子化学理论界寻找的线性标度的 Hartree-Fock 算法紧密关联在一起的，他们需要 Fock 矩阵的线性标度算法。Fock 矩阵中重要的两个组成部分是库仑矩阵和交换矩阵。库仑矩阵通常可以用经典的多极方法快速求解，而交换矩阵可以通过密度加权的积分估计来减少计算量。

一种新颖的线性标度算法思路是所谓的无轨道（orbital-free，OF）算法[5]。在通常的 Kohn-Sham 框架中，轨道正交化、求特征轨道等问题使得整个 DFT 计算的标度接近三次方。而 OF 方法力图从 DFT 原始的思想，即 Hohenberg-Kohn 框架出发，来达到线性标度。OF 方法已经被用来模拟 3000 个碱金属粒子 160 ps 的分子动力学[6]。OF 方法最大的难点是寻找一个精度可以和 Kohn-Sham 框架相比拟的动能泛函形式。最原始的动能泛函出现在 DFT 的前身 Thomas-Fermi模型中。

尽管线性标度的电子结构方法已经取得了长足的发展，但是仍有不少的局限性。

首先，由于基于“近视原理”，现在的线性标度方法大多只对绝缘体适用，难于应用到金属。

其次，分子动力学和结构优化都需要计算原子的受力。现有的方法中，有的不能实现对力的线性标度计算，有的通过局域轨道实现了力的线性标度计算，但对金属体系难于应用。

再次，即使可以用线性标度的算法计算每个原子上的力，整个几何优化的标度也将是更高阶的，因为在通常的优化算法中，构型变化的次数也随系统尺寸的增加而增加。因此，普适的线性标度理论还需要使分子动力学和几何结构优化的计算标度线性化，这方面的方法发展还有很长的路要走。

最后，除了基态电子结构计算以外，对激发态性质的计算也需要做到计算标度线性化。局域化的思想也可用于含时密度泛函理论构造相应的线性标度算法，而普适的线性标度激发态电子结构理论的发展才刚刚起步。

发展一种普适的线性标度第一性原理电子结构理论是理论与计算化学的一个重要方向，对推动学科的发展有重要意义。

参 考 文 献

[1] Martin R M. Electronic structure: Basic theory and practical methods. Cambridge: Cambridge University Press, 2004

[2] Goedecker S. Linear scaling electronic structure methods [J]. Rev. Mod. Phys., 1999, 71: 1085～1123

[3] Kohn W. Density functional and density matrix method scaling linearly with the number of atoms [J]. Phys. Rev. Lett., 1996, 76: 3168～3171.

[4] Xiang H J, Yang J L, Hou J G, Zhu Q S. Linear scaling calculation of band edge states and doped semiconductors [J]. J. Chem. Phys., 2007, 126: 244707.

[5] Watson S C, Carter E A. Linear scaling parallel algorithms for the first principles treatment of metals [J]. Comput. Phys. Comm., 2000, 128: 67～92.

[6] Gonzalez D J, Gonzalez L E, Stoot M J. Surface structure of liquid Li and Na: An ab initio molecular dynamics study [J]. Phys. Rev. Lett., 2004, 92: 085501.

撰稿人：杨金龙　侯建国

中国科学技术大学合肥微尺度物质科学国家实验室（筹），jghou@ustc.edu.cn

能同时处理强相互作用和弱相互作用的密度泛函理论

Density Functional Theory for Strong Interactions and Weak Interactions

1964 年，Hohenberg 和 Kohn 证明（HK 定理）[1]：多电子体系的所有基态性质都是其电子密度 $n(r)$的泛函，即由 $n(r)$唯一决定；在真实的基态密度下，能量泛函取极小值。这是密度泛函理论（density functional theory，DFT）的起点。在第一性原理计算的领域中，传统方法都是基于波函数的，N 电子体系的波函数是 $3N$ 个变量的函数。电子密度只是 3 个变量的函数，HK 定理却证明其中包含的信息跟 $3N$ 个变量的波函数一样多，因此可望极大地降低计算量。DFT 是计算化学历史上最重大的突破之一，经过几十年的发展，已经成为第一性原理计算研究中的主流方法。

HK 定理只是给出了 DFT 计算的原则可能性。要将其实用化，还需要知道能量泛函的具体形式。可惜的是，直到现在这个泛函形式仍然是未知的。因此在实用中，人们不得不对能量泛函采取某种近似。1965 年，Kohn 和沈吕九构造一个和真实体系具有相同基态密度的假想的无相互作用的体系，通过变分法推导出一个决定电子密度的单电子方程（KS 方程），其中能量泛函里所有未知的部分都被折合到了一个交换关联泛函 $E_{xc}[n(r)]$中[2]。因此对 E_{XC} 的泛函形式进行猜测，就是 DFT 应用中的关键问题。

最先出现的近似是局域密度近似（local density approximation，LDA），即假设空间每一点的交换关联能量密度完全由该点的电子密度决定[2]。这样一个看似过分简化的近似，在对周期性体系的计算实践中却取得了意外的成功，因此大大激发了研究者对 DFT 的兴趣。LDA 成功的根源是其处理的体系电子密度变化较平缓；而在密度变化较快的分子体系中，LDA 的精确度是无法令人满意的。

作为对 LDA 的改进，人们假设交换关联能量密度是该点的电子密度以及密度梯度的函数，发展出了广义梯度近似（generalized gradient approximation，GGA）。在 DFT 的发展历程中，存在两种“哲学”的分歧：一种是保证泛函满足物理原理决定的严格的边界条件，尽量不或少拟合经验参数；另一种是不管这些限制条件，任何参数拟合的方法都是合法的，只要能够接近实验结果就好。两种常用的 GGA 泛函 PBE[3] 和 PW91[4] 就分别是两种哲学的代表，而两种方法往

往给出相近的结果。GGA 系统地改进了 LDA 的结果，不过仍然达不到化学家希望的精度。

如何进一步改进？一种思路是用 KS 轨道计算 Hartree-Fock 类型的交换能，称为精确交换；部分精确交换和 GGA 交换关联混合的泛函，称为杂化（hybrid）泛函。1993 年 Becke 提出的 B3LYP 杂化泛函[5]大大改进了对分子体系的计算精度，迅速成为使用最广泛的“标准”方法。

虽然 DFT 已经获得了巨大的成功，然而还远没有解决所有问题。

一个挑战来自电子关联很强的体系。例如一些过渡金属氧化物是绝缘体，DFT 计算却得到是导体。这是因为 DFT 没有考虑到两个电子处于同一个原子时有一个互相排斥能 U；如果 U 大于能带宽度，那么虽然能带没有充满，电子也无法自由跳跃（Mott 绝缘体）。1991 年，Anisimov 等提出在能量泛函中加入（经验性的）U 这一项，称为 DFT＋U 方法[6]。DFT＋U 解决了 Mott 绝缘体的困难，在强关联体系中得到了广泛的应用。更进一步的无参数的改进是动力学平均场论（dynamical mean field theory，DMFT），冻结空间涨落，而包括局域量子涨落[7]。DMFT 在配位数趋于无穷的极限下是严格正确的。

另一个挑战来自弱相互作用体系，包括氢键、van der Waals 力、π-π 堆积等。根据 HK 定理，DFT 在原则上是精确的，完全可以描述弱相互作用。但在实践中，传统的泛函都是以较强的分子内化学键为基准发展出来的，对弱相互作用普遍表现不佳。那么，怎样改进呢？

第一种思路是基于物理的考虑，继续改进泛函。人们将泛函质量上升的过程称为“Jacob 梯子”：第一级是 LDA，只用到密度；第二级是 GGA，用到密度和密度梯度；第三级称为 meta-GGA，用到的变量除密度和密度梯度外，还加上了占据轨道的更多信息。2004 年 Tao 等提出的 TPSS 泛函是一种无参数的 meta-GGA，其中用到的是占据轨道的动能密度[8]。对于弱相互作用，PBE 的结果显著地优于 LDA，TPSS 的结果稍稍优于 PBE[9]。如何在 Jacob 梯子上继续攀登？现在还没有公认的办法，可能是将未占据轨道的信息也包括进来。

第二种思路是基于实用的考虑，对特定的性质设计特定的泛函。对于弱相互作用，目前还没有令人满意的基于物理考虑的泛函，因此基于经验拟合的泛函处于流行地位。例如徐昕和 Goddard 发展的 X3LYP 杂化泛函，系统地改进了 B3LYP 的结果[10]。Truhlar 和 Zhao 等进行了系统的实验数据库拟合研究，发展出 MPW1B95、MPWB1K、X1B95、XB1K[11]、PW6B95、PWB6K[12]、PBE1KCIS[9]、M05、M05-2X[13]等泛函，引起了广泛关注。Hooper 等发展了显式考虑 van der Waals 作用的泛函[14]，Civalleri 等将 Wilson-Levy 关联和精确交换结合[15]，都得到了有希望的结果。

第三种思路是将 DFT 的结果作为输入，和别的理论结合起来。当体系由两

个相距较远的子体系组成时，可以应用微扰论[16,17]。另一种办法是将正比于两个原子间距离-6 次方的色散作用能加在 DFT 描述的近程相互作用能上。这种"色散校正的 DFT"方法已经在生物分子等体系中得到很多应用[18,19]。

由于理论基础的精确性和计算量方面的优势，DFT 将在计算化学研究中持续处于最重要的地位。DFT 在强关联和弱相互作用等前沿方向的进步，必将大大扩展第一性原理计算的应用范围，深化人们对磁性、氢键、π-π 堆积、生物体系等相关领域的理解。

参 考 文 献

[1] Hohenberg P, Kohn W. Inhomogenous electron gas [J]. Phys. Rev., 1964, B136: 864～871

[2] Kohn W, Sham L J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects [J]. Phys. Rev., 1965, A140: 1133～1138

[3] Perdew J P, Burke K, Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple [J]. Phys. Rev. Lett., 1996, 77: 3865～3868

[4] Perdew J P. Electronic Structure of Solids' 91. Ed. P. Ziesche and H. Eschrig. Berlin: Akademie Verlag, 1991: 11

[5] Becke A D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange [J]. J. Chem. Phys., 1993, 98: 5648～5652

[6] Anisimov V I, Zaanen J, Anderson O K. Band theory and Mott insulators: Hubbard U instead of Stone I [J]. Phys. Rev. B, 1991, 44: 943～954

[7] Georges A, Kotliar G, Krauth W, Rozenberg M J. Dynamical mean field theory of strongly correlated fermion systems and the limit of infinite dimension [J]. Rev. Mod. Phys., 1996, 68: 13～125

[8] Tao J M, Perdew J P, Staroverov V N, Scuseria G E. Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids [J]. Phys. Rev. Lett., 2003, 91: 146～401

[9] Zhao Y, Truhlar D G. Benchmark databases for nonbonded interactions and their use to test density functional theory [J]. J. Chem. Theory Comput., 2005, 1: 415～432

[10] Xu X, Goddard W A III. The X3LYP extended density functional for accurate descriptions of nonbond interactions, spin states, and thermochemical properties [J]. Proc. Nat. Acad. Sci., 2004, 101: 2673～2677

[11] Zhao Y, Truhlar D G. Hybrid meta density functional theory methods for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions: The MPW1B95 and MPWB1K models and comparative assessments for hydrogen bonding and van der Waals interactions [J]. J. Phys. Chem. A, 2004, 108: 6908～6918

[12] Zhao Y, Truhlar D G. Design of density functionals that broadly accurae for thermochem-

istry, thermochemical kinetics, and nonbonded interactions [J]. J. Phys. Chem. A, 2005, 109: 5656～5667

[13] Zhao Y, Truhlar D G. Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions [J]. J. Chem. Theory Comput., 2006, 2: 364～382

[14] Hooper J, Cooper V R, Thonhauser T, Romero N A, Zerilli F, Langreth D C. Predicting C-H/π interactions with nonlocal density functional theory [J]. ChemPhysChem, 2008, 9: 891～895

[15] Cavalleri B, Middlemiss D S, Orlando R, Wilson C C, Ugliengo P. Testing the combination of Hartree-Fock exchange and Wilson-Levy correlation for weakly bonded extended systems [J]. Chem. Phys. Lett., 2008, 451: 287～292

[16] Dappe Y J, Basanta M A, Flores F, Ortega J. Weak chemical interaction and van der Waals forces between grapheme layers: A combined density functional and intermolecular perturbation theory approach [J]. Phys. Rev. B, 2006, 74: 205～434

[17] Dułak M, Kamiński J, Wesolowski T A. Equilibrium geometries of noncovalently bound intermolecular complexes derived from subsystem formulation of density functional theory [J]. J. Chem. Theory Comput., 2007, 3: 735～745

[18] Sato T, Tsuneda T, Hirao K. Long-range corrected density functional study on weakly bound systems: Balanced description of various types of molecular interactions [J]. J. Chem. Phys., 2007, 126: 234

[19] Lin I C, Rothlisberger U. Describing weak interactions of biomolecules with dispersion-corrected density functional theory [J]. Phys. Chem. Chem. Phys., 2008, 10: 2730～2734

撰稿人：袁岚峰　杨金龙　侯建国

中国科学技术大学合肥微尺度物质科学国家实验室（筹），jghou@ustc.edu.cn

从弱到强电子耦合强度下的电子转移动力学和速率理论

Dynamics and Rate Constants of Electron Transfer: From the Weak to the Strong Electronic Coupling Regions

从分子尺度上研究电子转移过程已经历了半个多世纪的发展，1992 年诺贝尔奖得主 Marcus 利用半经典近似发展了著名的 Marcus 理论[1]，并建立了基本的理论框架。对简单分子间的电子转移，如代表性的溶液中铁二价和铁三价离子间的电子转移，Marcus 理论可以较准确地预测其速率常数。由于 Marcus 理论清晰的物理图像和计算的简单性，已被广泛应用于研究有机、无机、生物、材料等各个领域中的电子转移过程。

Marcus 理论中有两个基本的近似：高温近似和弱电子耦合强度近似。随着科学实验技术和功能分子材料的应用的迅速发展，这些近似的缺陷显得越来越突出[2,3]。如在有机功能材料中，由于其柔性好、大尺寸、廉价等方面的优点，有机半导体越来越受到工业界和科学界的关注，准确理解其中的电子转移、能量转移过程是提高这类材料性能的关键，可是由于材料的复杂结构，使得电子转移中的电子耦合强度很容易超过 Marcus 理论的有效范围。再如，在太阳能电池研究中，发现燃料分子与二氧化钛表面之间的电子转移时间在几个飞秒量级，由于体系的复杂性和电子转移的超快性，Marcus 理论基本无法利用。因此迫切需要发展新的动力学理论方法来理解这些复杂体系中的电子转移过程。

原理上，任意电子耦合强度下的电子转移动力学完全可以利用满足多个电子态上的含时薛定谔方程描述。可是，就像分子结构信息由定态薛定谔方程确定一样，人们不得不发展可行的数值计算方法来实现。对简单的分子体系（小于 5 个原子）而言，较成熟的基函数方法或结点方法已广泛用于研究其动力学过程。而研究复杂体系动力学较好的量子力学途径是利用费曼路径积分技术，但在具体计算中由于积分函数的高振荡特性，方法还无法直接推广应用。因此，该课题的科学问题是拟发展近似量子力学和数值计算方法来研究复杂体系中电子转移动力学过程。

为了研究各种不同体系中电子转移过程，人们已发展了多种不同的理论近似方法和数值计算技巧。Zusman 从约化密度矩阵出发得到了强溶剂化效应条件下研究外球电子转移的 Smoluchowski 方程。后来，Sumi 和 Marcus 等将 Zusman

的方法进一步发展，包含了分子内的电子转移过程，但该理论仍然被限制在弱电子耦合强度下。平行与上述研究强阻尼溶液中电子转移的近似方法，各种量子力学和混合的量子-经典力学方法也得到了很大的发展，如用于研究 Spin-boson 模型的费曼路径技术和约化密度矩阵方法，低温量子 Zusman 方程，Noninteracting-blip 近似，各种变形的 Redfield 理论，多组态自洽 Hartree 理论，冻结的高斯波包方法等，这些方法大都集中于研究谐振子近似体系的动力学过程，在解释非谐振子体系中电子跃迁速率时，数值计算上还面临很大的挑战。

实际上，电子跃迁可以认为是多维体系非绝热化学反应的特殊情况，即未涉及化学键断裂的非绝热反应。其过程可唯象地描述为：当分子核运动到两个电子态能级交叉点处，通过电子态的非绝热耦合，电子从一个态按一定概率转移到另外一个态上。该过程在非绝热化学反应中已较为熟悉，被称为半经典表面跳跃（surface-hopping）方法。该初步的理论方法已经能够解决一些非绝热化学反应的实际问题，但还存在着不足，如理论中如何考虑核隧穿效应，如何定义跳跃概率方向的问题等。

鉴于目前电子转移理论研究的现状，建议对课题所提问题可能的解决方案是从半经典表面跳跃方法出发[4]，发展新的理论和数值计算方法。半经典近似与严格的量子力学方法相比最大的优点是能够快速预测复杂体系电子转移速率，同时由近似所引起的误差在可以控制的范围内。因此，预期得到的方法中不仅能够解决任意电子耦合强度的电子速率问题，还能够处理溶剂化控制的电子转移动力学问题，同时方法中应包括电子相干和核的隧穿效应，能够处理低温电子转移问题。对预测强溶剂化条件下的电子转移速率而言，较好的方案是从量子 Kramers 理论出发[5]，研究电子跃迁中的量子溶剂化动力学。Kramers 理论主要用于研究布朗运动粒子逃离势阱的速率。后来人们发展了覆盖全阻尼强度范围的 Kramers Turnover 理论，并进一步发展了量子 Kramers Turnover 理论。从物理学的角度来看，复杂体系中电子跃迁过程与 Kramers 理论紧密相关，如果将研究电子转移核运动相互作用从非绝热表象变换到绝热表象，仅考虑较低绝热势能面对电子跃迁起主要作用时，电子跃迁直接转化为 Kramers 问题。但绝热激发态对电子转移的贡献不能总是被忽略，必须考虑非绝热效应，问题可以通过结合非绝热跃迁几率的 Zhu-Nakamura 公式和 R-matrix 技术来解决。完成后希望能够得到一个简单且准确地覆盖各种电子耦合强度下的电子跃迁速率公式。

实际上，即使对复杂体系中发生在单个电子态上的动力学（绝热动力学）过程的研究仍然面临着同样的问题。研究复杂体系化学反应的速率时，目前人们仍然利用各种近似方法，如变分过渡态理论、量子过渡态理论、量子瞬子理论等。因此，该问题的解决，不仅能够用于研究电子转移的过程，同时可以直接推广到研究绝热和非绝热化学反应动力学过程中。同时问题的解决也希望能够为实验学

家提供一种有效且较准确的数值计算方法来解释并预测其实验结果，这样的方法正是实验上迫切需要的。

参考文献

[1] Marcus R A. Annu. Rev. Phys. Chem., 1964, 15: 155

[2] Balabin I A, Onuchic J N. Science, 2000, 290: 114

[3] Nitzan A, Ratner M A. Science, 2003, 300: 1384

[4] Zhao Y, Li X, Zheng Z L, Liang W Z. J. Chem. Phys., 2006, 124: 114～508

[5] Hanggi P, Marchesoni F. Chaos, 2005, 15: 26～101

撰稿人：赵　仪

厦门大学固体表面物理化学国家重点实验室，yizhao@xmu.edu.cn

碳-氢键的活化

C-H Bond Activation

有机化学是研究含碳化合物的化学，而碳-氢键几乎存在于有机化学的每一个角落，和碳-碳键一起成为构建有机分子的重要成员。因此对于有机化合物本身的结构转化，归根结底都将回归到碳-氢键的官能团化。基于碳-氢键本身在有机化合物结构中的普遍性和在化学结构转化中的重要性，碳-氢键的直接转化一直是有机化学家们关注的目标[1]。

作为有机化合物中最基本的化学键之一，断裂典型的碳-氢键所需的能量（bond dissociation energy，BDE）很高，而且由于碳原子和氢原子的电负性相近，使碳-氢键呈现相对稳定而且极性很小的基本结构特征。在没有其他官能团活化的情况下，碳-氢键很难在温和条件下发生化学转化，所以在这方面遇到的第一个问题就是其反应活性很低。然而，从广义概念上讲，我们对碳-氢键的直接转化的例子并不陌生，例如目前很多家庭利用燃烧沼气和天然气来取暖和加热食品，汽车通过燃烧汽油和柴油提供动力，其中碳-氢键的转化就是其最重要的化学过程之一。因此，从某种程度上讲，较低的活性并不是碳-氢键转化中最关键的问题。

那么在碳-氢键的转化中最关键的问题是什么呢？首先，我们知道，对于相对较复杂的有机化合物，在同一个分子内都有很多种不同的碳-氢键，那么我们怎样才能实现其中的某一类碳-氢键的转化而不影响分子中其他的碳-氢键和官能团呢？这就涉及在碳-氢键的活化过程中选择性问题。同时，对于具有潜手性结构的分子的不同碳-氢键的转化，还存在活化后形成的化合物的立体选择性的问题。

既然碳-氢键活化如此困难，我们为什么要去实现这样的化学转化呢？首先，从基础科学研究的角度，由于碳-氢键的惰性以及由于活化而带来的效率，碳-氢活化将揭开人类对有机化学研究的新篇章；其次，更重要的是由于化学工业的发展，在制造出大量的有利于提高人类生活水平的化工产品的同时，产生了三废，对环境造成了污染。而实现碳-氢键选择性活化并最终实现工业化，不仅可以大大提高合成化学的效率，还可以从源头上来解决污染问题，实现人类的可持续发展；同时也为不可再生的化石资源的高效利用提供了物质基础。例如，利用碳-氢键活化可以最终实现从烃类化合物到不同种类的有机化合物最直接、最经济的

转化方式（图 1）。无疑，碳-氢键活化不仅是有机化学科学前沿的挑战，也将成为新一代物质转化的核心。

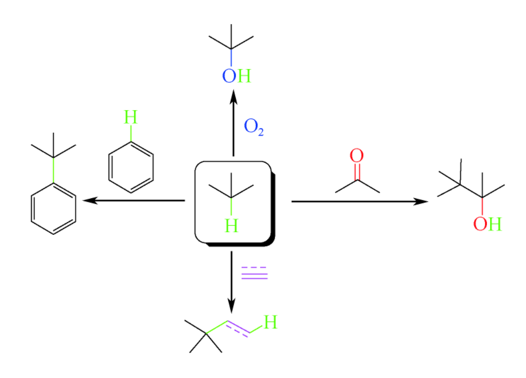


图 1　新一代物质转化途径——C-H 键活化

所谓碳-氢键活化，就是在一定的条件下，对一种有机化合物中的某一碳-氢键实现定向化学转化[1]。如前所述，由于碳-氢键本身的反应活性和对其进行化学转化的选择性，使碳-氢键活化成为对有机化学家最大的挑战。目前，实现碳-氢键化学转化的方法已经有了很多的报道，如利用碳-氢键本身的酸性的差别使用强碱直接去质子实现碳-氢键的高效高选择性转化等。在不同种类的碳-氢键转化中，利用过渡金属扮演“魔术师”的角色来实现催化的碳-氢活化显得尤为重要，也是目前最常用的方法之一[3]。

对于不同类型的碳-氢键，其活化的难易程度也有着本质差别，但目前也都或多或少取得了一些阶段性研究成果[4]。对于较为活泼的 sp 碳-氢键即末端炔的碳-氢键的官能团化，能够在较温和的条件下就可以实现，如末端炔和卤化物发生的 Sonogashira 偶联构建碳-碳键。相比较而言，sp^2 碳-氢键更广泛存在于有机分子，尤其是芳香族化合物中，其键能也远远高于 sp 碳-氢键，更为惰性。但由于连接碳-氢键的碳原子隶属于一个 π-体系，π-体系本身的结构特征使其很容易与过渡金属催化剂作用，从而大大降低活化 sp^2 碳-氢键的难度。目前通过不同的路径实现芳香烃的碳-氢键的活化方兴未艾，且已经取得了很好的进展，尤其是利用一定的导向基团实现高选择性的芳香烃的碳-氢键活化为此类研究的实际应用提供了良好的基础。对于被官能团活化的 sp^3 碳-氢键，如苄基，烯丙基的 sp^3 碳-氢键活化也已经取得了较大的进展。利用导向基团实现某类 sp^3 碳-氢键也取得了一些成绩。利用卡宾、金属卡宾或氮宾实现对 sp^3 碳-氢键的选择性插入也是较为成功的一个例子，但是目前也主要集中于分子内反应。然而，对于普通的 sp^3 碳-氢键活化，正如我们前面提到的极低的反应活性和反应的选择性，成为有机化学家研究的终极目标[5]。目前，在此领域中的研究也取得了一定的进

展，例如利用铑、钨等金属的络合物实现烷烃末端的碳-氢键的官能团化等[6]。最近此领域的研究又有了新的突破，在两种过渡金属催化剂的存在下可以使直链烷烃发生形式上的复分解反应生成新的烷烃[7]。对于甲烷分子的活化，目前也取得了可喜的成绩，在均相或者非均相的体系中，利用催化剂可以实现甲烷的可控性氧化[8]。我国的科学家在此领域也做出了一些贡献[9]。

除了过渡金属在 sp^3 碳-氢键活化直接扮演“魔术师”的角色之外，有过渡金属参与、利用氧化剂通过单电子转移的途径也是实现 sp^3 碳-氢键活化有效的途径之一。单电子转移实现 sp^3 碳-氢键活化，在生命体系中的化学活动扮演了非常重要的角色。目前，化学家们在此领域中也取得了可喜的成绩，如最近发展的利用常见的金属铁的络合物作为催化剂，可以实现高效的三级碳或者二级碳上 sp^3 碳-氢键的高选择性氧化[10]。但就目前的研究而言，无论是利用过渡金属直接催化方式还是单电子转移的途径，还仅仅停留在实验室研究的阶段，离实际应用还有遥远的路要走。

作为新一代物质转化的途径，碳-氢键的活化将会继续受到科学家们的密切关注，因为它是实现化学和能源工业的可持续发展的重要手段。它的最终实现将会改变整个化学工业的现状，实现现有资源的合理利用，在一定程度上从源头解决化学工业带来的环境问题。

参考文献

[1] Labinger J A，Bercaw J E. Understanding and exploiting C-H bond activation. Nature，2002，417：507

[2] Olah G A，Goeppert A，Prakash G K S. Beyond oil and gas：the methanol economy. Weiheim：Wiley-VCH，2007

[3] Stahl S S，Labinger J A，Bercaw J E. Homogeneous oxidation of alkanes by electrophilic late transition metals. Angew. Chem. Int. Ed.，1998，37：2180

[4] Dyker G. Handbook of C-H transformations：applications in organic synthesis. New York：Wiley-VCH，2007

[5] Arndtsen B A，Bergman R G，Mobley T A，et al. Selective intermolecular carbon-hydrogen bond activation by synthetic metal complexes in homogeneous solution. Acc. Chem. Res.，1995，28：154

[6] Chen H，Schlecht S，Semple T C，et al. Thermal，catalytic，regiospecific functionalization of alkanes. Science，2000，287，1995；Crabtree R H. Chemistry：a catalytic knight's move. Nature，2006，441：165

[7] Goldman A S，Roy A H，Huang Z，et al. Catalytic alkane metathesis by tandem alkane dehydrogenation-olefin metathesis. Science，2006，312：257

[8] Periana R A，Mironov O，Taube D，et al. Catalytic，oxidative condensation of CH_4 to

CH_3COOH in one step via CH activation. Science，2003，301：814

[9] An Z，Pan X，Liu X，et al. Combined redox couples for catalytic oxidation of methane by dioxygen at low temperatures. J. Am. Chem. Soc.，2006，128：16 028

[10] Chen M S，White C M. A predictably selective aliphatic C-H oxidation reaction for complex molecule synthesis. Science，2007，318：783

撰稿人：施章杰

北京大学化学与分子工程学院，zshi@pku.edu.cn

碳-碳键的活化

C-C Bond Activation

碳-氢键和碳-碳键是构成有机化合物的最基本化学键。碳-氢键和碳-碳键具有较高的键能，因此，这两类化学键的基本特点是稳定坚固且极性很小，在没有官能团活化的情况下通常很难发生化学反应。所以对于没有官能团活化的有机化合物中的碳-碳键的断裂和重组，在此遇到的第一个问题是活性，其次是反应的选择性，即大部分情况下有机分子中含有多个化学性质相似的碳-碳键，如何选择性地将其中一个或数个碳-碳键活化是核心问题。如图 1 所示，对于正己烷分子中的碳-碳键，如何选择性地使 C_1—C_2 键、C_2—C_3 键或 C_3—C_4 键发生断裂，一直是有机合成化学中反应方法学的研究热点和难点。一般利用化学催化的方法非常难以实现。到目前为止，对于一般烷烃分子碳-碳键的选择性活化的方法还没有实质性的突破。利用高活性的物种，例如自由基或者卡宾，可以使得惰性碳-碳键发生断裂和重组反应，但是这些活性物种参与的反应通常没有选择性。因此碳-碳键的选择性活化、断裂和重组既具有重要的实际意义，同时在化学基础研究方面也具有极大的挑战性和重要的理论意义。

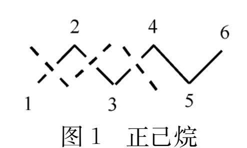


图 1　正己烷

使惰性碳-碳键先发生选择性的断裂，然后再形成新化学键的研究方面，国际上主要有美国、日本、以色列、德国、韩国等科学家从活化分子的立体及电子效应着手，结合活化分子的多样性，利用金属或有机分子催化剂，研究其结构与电性等对于惰性碳-碳键激活模式的影响，以及在激活状态下物种的惰性碳-碳键选择性断键与可控性再生新化学键的规律。另外，还有一部分科学家用高活性物种如卡宾和自由基以及光照激发等物理方法研究激活物种与惰性分子的作用模式对于惰性碳-碳键选择性断键与重新形成新化学键的影响。一些比较有影响的例子，例如，美国的 Bergman 通过光照和高张力的三元环合成一些高能量的金属络合物，然后加热使高张力三元环的碳-碳键发生断裂与重新组合成新的化学键，生成稳定的四元环金属络合物[1]。另外，以色列 Weizmann 研究所的 Milstein 等设计合成了一系列 Pincer 型配体，利用五元环金属铑络合物的特殊稳定性，使芳烷基间的惰性碳-碳键发生选择性断键与重新组合，生成了新型的金属铑络合

物[2]。美国的Crabtree利用亲电子的金属钌络合物（$Cp^{*}Ru^{+}$）和被激活分子中双键配位，通过芳构化使惰性碳-碳键断裂，将烷基从分子中除去[3]。美国罗切斯特大学的Whitten通过电荷转移型光敏剂在光激发下使惰性碳-碳键发生极化、断裂和再生，产生了许多结构独特的分子[4]。日本的Hiyama长期从事碳-碳的断裂和重组方面的研究[5]，2008年发现了金属镍和三苯基硼（Ni/BPh_3）催化的炔-氰化合物中碳-碳键的高效断裂和重组的新反应，可以高原子经济性地反应得到一系列烯炔氰类化合物[6]。加拿大的李超军利用金属钯实现了过氧化合物中碳-碳键的断裂和重组的同时对于2-位芳基吡啶类化合物的碳-氢键进行导向性的选择性断裂和重组，高效合成了一系列烷基取代的2-芳基吡啶类化合物[7]。

在这方面国内的部分科学工作者也做了一些具有特色的工作，北京大学的席振峰在碳-碳键的断裂与重组等方面取得了突破性的进展[8]。中国科学院上海有机化学研究所/浙江大学的麻生明[9]、上海有机所/华东理工大学的施敏[10]以及浙江大学的黄宪等利用羰基和双键官能团的导向作用使高张力三元和四元环的碳-碳键在金属活化分子激活中发生定向断键与重组，构建了许多结构新颖的分子。如图2，通过使用不同的金属催化剂以及不同的反应条件和高张力环丙烯分子作用，产生不同的激活物种使环丙烯分子中的碳-碳键发生选择性断裂，然后再形成新化学键，从而得到不同类型的呋喃产物。

$PdCl_2$(5%, 摩尔分数)
$CHCl_3$或CH_2Cl_2回流
50%~88%产率
95%~99%区域选择性

CuI(5%, 摩尔分数)
CH_3CN, 80℃
78%~96%产率
99%区域选择性

图2 环丙烯中碳-碳键发生选择性断裂的反应

尽管在这方面研究中不断地涌现出许多出色的工作，人们仍面临着众多的挑战。如对于一般无官能团的直链烷烃分子中的碳-碳键的活化以及选择性断裂和重组，其激活物种与惰性分子的作用模式和结构与电性等对激活模式的影响未被很好的研究，有关激活状态下物种的选择性断键与可控性重组的机理阐明仍有待人们深入研究。另外，就碳-碳键的断裂和重组而言，对反应底物的局限性也没有决定性突破等。

在这方面今后的研究方向仍然将着眼于活化分子和具有一定张力的环状烃类化合物所形成高能量的激活中间态物种，并且使活化中心具有选择性切断和重组碳-碳键的功能；高张力环的分子中导向官能团在活化分子作用下的定点断裂和选择性重组；高活性物种如卡宾和自由基以及光照激发等物理方法对一般惰性碳-碳键的激活和重组方式。由此发展新型高效的分子合成方法学，实现各种类型功能分子的高选择性合成。在此基础上对于活化分子与被激活分子相互作用的机理有深刻的认识和理解，从分子的微观结构、断键和成键规则，进行体系的理

论设计和功能的阐明。

对于一般无官能团的直链烷烃分子，利用高能量的物种和产生高能量的物理方法，研究激活分子对惰性碳-碳键进行选择性插入、切断和重组时的规律将是一个主要的研究方向。同时化学家们还将探讨光诱导电荷和能量定向传递机制对于惰性碳-碳键进行极化和重组的模式，实现对于一般烷烃分子的选择性碳-碳键的断裂和重组。

参考文献

[1] Periana R A, Bergman R G. Rapid intramolecular rearrangement of a hydrido (cyclopropyl) rhodium complex to a rhodacyclobutane. Independent synthesis of the metallacycle by addition of hydride to the central carbon atom of a cationic rhodium π-allyl complex. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106: 7272～7273

[2] Gandelman M, Vigalok A, Konstantinovski L, et al. The first observation and kinetic evaluation of a single step metal insertion into a C-C bond. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122: 9848～9849

[3] Crabtree R H, Dion R P, Gibboni D J, et al. Carbon-carbon bond cleavage in hydrocarbons by iridium complexes. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108: 7222～7227

[4] Gaillard E R, Whitten D G. Photoinduced electron transfer bond fragmentations. Acc. Chem. Res., 1996, 29: 292～297

[5] Nakao Y, Yada A, Ebata S, et al. A dramatic effect of Lewis-acid catalysts on Nickel-catalyzed carbocyanation of alkynes. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129: 2428～2429

[6] Nakao Y, Hirata Y, Tanaka M, et al. Nickel/BPh_3-catalyzed alkynylcyanation of alkynes and 1, 2-dienes: an efficient route to highly functionalized conjugated enynes. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47: 385～387

[7] Zhang Y H, Feng J Q, Li C J. Palladium-catalyzed methylation of aryl C-H bond by using perox. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130: 2900～2901

[8] Xi Z, Sato K, Gao Y, et al. Unprecedented double C-C bond cleavage of a cyclopentadienyl ligand. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125: 9568～9569

[9] Ma S, Zhang J. 2, 3, 4- or 2, 3, 5-trisubstituted furans: catalyst-controlled highly regioselective ring-opening cycloisomerization reaction of cyclopropenyl ketones. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125: 12 386～12 387

[10] Shi M, Liu L P, Tang J. Palladium-catalyzed ring enlargement of aryl-substituted Methylenecyclopropanes to cyclobutenes. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128: 7430～7431

撰稿人：施　敏

中国科学院上海有机化学研究所，mshi@mail.sioc.ac.cn

二氧化碳的固定和活化

Fixation and Activation of Carbon Dioxide

二氧化碳作为地球上的重要碳源，通过光合作用被转化为碳水化合物，同时释放出氧气，这是维持生态循环最重要的反应之一。而如今人类日常生活和工业生产中排放的二氧化碳已经成为造成温室效应的主要气体。目前，大气中二氧化碳含量高达 27 500 亿吨，每年在碳循环中的二氧化碳约 6600 亿吨，而因人类活动每年额外产生 260 多亿吨，这些未平衡的二氧化碳约占碳循环的 3.9%，导致大气中二氧化碳的浓度从工业化前的 270 ppm 增加到目前的 380 ppm。若按此速度增加，2100 年大气中二氧化碳的浓度将超过 560 ppm，这对人类生存环境的影响将是难以想像的。因此，二氧化碳的减排和化学或物理固定已经成为世界范围内最受关注的战略性研究课题之一。

尽管液态二氧化碳的海底与深层陆地的封存技术已经处于试验阶段，但我们不应忽视二氧化碳的化学固定工作，因为相对于自然界绿色植物在非常温和条件下大规模利用大气中二氧化碳合成碳水化合物，人类用其作为反应底物用于构筑小分子化合物或高聚物尚处于比较小的规模。全世界每年有 1.1 亿吨二氧化碳被化学利用，尚不到排放量的 0.5%。其中，合成尿素使用 7000 万吨、无机碳酸盐 3000 万吨，其他主要用于生产合成气、水杨酸、环状碳酸酯等。

与自然界绿色植物在非常温和条件下合成碳水化合物这一反应相比，人类实现的二氧化碳化学固定通常需要极端苛刻的反应条件（如高温、高压等）。那么我们能在温和条件下高效率实现二氧化碳的活化与化学固定吗？若想回答这个问题，首先需要了解二氧化碳分子的结构和性质。

二氧化碳是典型的直线型对称三原子分子，因此基态时它是非极性的。二氧化碳的分子结构决定了它是弱电子给体及强电子受体：一方面，二氧化碳的第一电离能高达 13.79 eV，明显大于等电子构型的一氧化二氮，因此它难以给出电子；另一方面，二氧化碳具有较低能级的空轨道和较高的电子亲和能，故容易接受电子。基态时二氧化碳的 HOMO 和 LUMO 的简并轨道的能量差约为 31 eV，而二氧化碳中的氧-碳-氧键的角度变化为 133°时，两个轨道的能量差仅为 4 eV。事实上，二氧化碳在一些配位过渡金属化合物和有机酸中的氧-碳-氧键角就很接近 133°（图 1）[1~3]。

在二氧化碳的分子轨道上，LUMO 属于碳原子，HOMO 属于氧原子。二氧

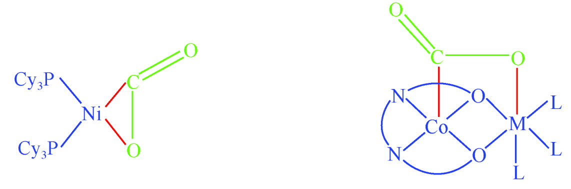


图 1 $Ni(CO_2)(PCy_3)_2$ 和 $SalenCoML_n(CO_2)$中二氧化碳的键合模式

化碳的碳原子易与富电子的离子或基团反应而成键，而二氧化碳中的一个或两个氧原子亦可以和缺电子的化合物或质子、金属离子等相互作用而成键。因此，催化剂中既有酸性中心又有碱性中心对二氧化碳的活化或反应是有利的。相对而言，碱中心更重要，因为二氧化碳若通过氧原子与金属中心作用，其配合物可为一线性结构，但在碳原子参与反应时，二氧化碳一定为弯曲结构。图 2 列出了活化二氧化碳的几种模式[4~8]。

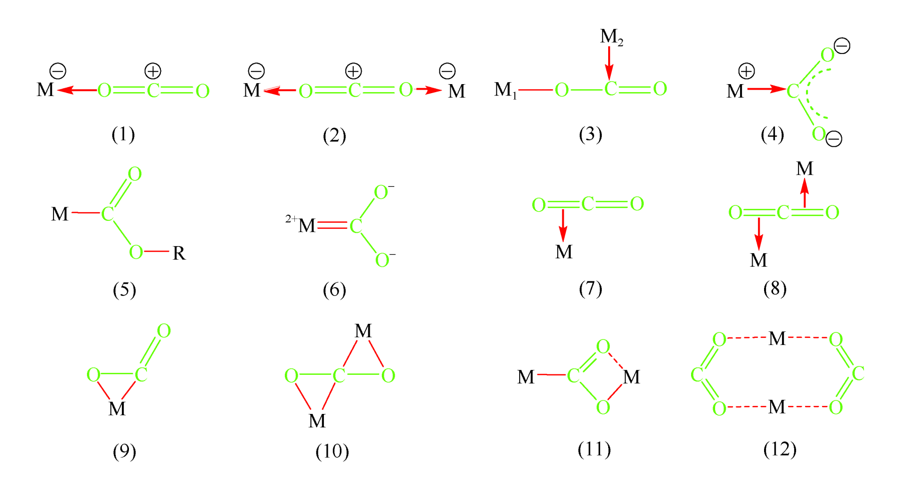


图 2 活化二氧化碳的几种可能模式

二氧化碳参与的化学反应可以分为三类：一类是富电子的亲核试剂（如有机金属试剂、酚钠盐等）直接与二氧化碳反应，生成增加一个碳的羧酸衍生物；一类是在催化剂存在下，二氧化碳与具有还原性的试剂（如氢气）发生反应，生成低碳烯烃、低碳醇、甲酸、甲酰胺或者合成气等；第三类反应是二氧化碳与醇类、胺类以及环氧化合物的反应，分别生成碳酸酯、氨基碳酸酯、环状碳酸酯或者聚碳酸酯。在第一、三类反应过程中，碳的氧化态没有改变，故

不需要更多额外的能量和氢源，近年来这方面的工作得到越来越多的重视。事实上，化学家们已经实现了几十个二氧化碳参与的化学反应，但大多存在成本较高等缺点，使其无法工业化生产[9]。但如果将它们与其他反应串联起来，就有可能实现经济可行性。例如若解决了利用太阳能电解水制氢的成本问题，也就从根本上解决了制约由二氧化碳和氢气为原料大规模生产合成气或甲醇、甲酸及其衍生物的瓶颈问题。

由于二氧化碳相对比较惰性，在与有机分子反应形成新的碳-氧键时，通常需要较高的活化能，导致这些反应一般须在高温、高压等苛刻条件下进行。因此，深入探讨二氧化碳与中心金属配位模式与其被活化程度的关联，研究二氧化碳的配位活化机理，特别是反应过程中二氧化碳的活化程度对催化反应速率的影响，对设计二氧化碳参与有机物构筑新途径，尤其是插入惰性化学键的新反应，实现在室温、低压甚至常压条件下二氧化碳的高效催化转化与综合利用，具有重要意义。在研究二氧化碳与金属配位活化新模式的基础上，发展一些金属催化的二氧化碳等小分子参与的多组分和串联有机合成反应，应该是今后值得关注的一个研究方向。此外，设计功能化新材料如有机-无机功能化框架材料，研究温和条件下二氧化碳的捕集、活化及催化转化于一体的耦合技术，应该是高效化学固定二氧化碳方向上最具挑战性的研究工作，需要本领域科学家长期的努力。

参 考 文 献

[1] Aresta M, Nobile C F. New nickel-carbon dioxide complex: synthesis, properties, and crystallographic characterization of (carbon dioxide) -bis (tricyclohexylphossphine) nickel. Chem. Commun., 1975: 636～637

[2] Floriani C. Interaction of small molecules with metal centers: the role of modeling studies. Pure & Appl. Chem., 1983, 55 (1): 1～10

[3] Herskovitz T. Carbon dioxide coordination chemistry. 3. Adducts of carbon dioxide with iridium (I) complexes. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99 (7): 2391～2392

[4] Gibson D H. Carbon dioxide coordination chemistry: metal complexes and surface-bound species. What relationships? Coord. Chem. Rev., 1999: 185, 186, 335

[5] Mauser H, King W A, Gready J E, et al. CO_2 fixation by rubisco: computational dissection of the key steps of carboxylation, hydration, and C-C bond cleavage. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123 (44): 10 821～10 829

[6] Castro-Rodriguez I, Nakai H, Zakharov L N, et al. A linear, O-coordinated η^1-CO_2 bound to uranium. Science, 2004, 305: 1757～1759

[7] Bernskoetter W H, Lobkovsky E, Chirik P J. Nitrogen-carbon bond formation from N_2 and CO_2 promoted by a hafnocene dinitrogen complex yields a substituted hydrazine. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46: 2858～2861

[8] Bernskoetter W H, Lobkovsky E, Chirik P J. Nitrogen-carbon bond formation from N_2 and

CO_2 promoted by a hafnocene dinitrogen complex yields a substituted hydrazine. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46: 2858～2861
[9] Sakakura T, Choi J C, Yasuda H. Transformation of carbon dioxide. Chem. Rev., 2007, 107: 2365～2387

撰稿人：吕小兵
大连理工大学化工学院，lxb-1999@163.com

氮气的固定与活化

Nitrogen Fixation and Activation

氮是所有生物构建蛋白质和核酸所必需的元素，因此氮被称作生命的元素。在大气中氮气的含量接近 80%，然而氮气具有较强的化学惰性（氮氮三键键能为 941.69 kJ/mol）使之并不能直接为高等植物所吸收。固氮（nitrogen fixation）即为将空气中的游离氮（N_2）转化为生物可利用氮源（如 NH_3），进而被生物体吸收利用转化为各种含氮的生物分子[1]。因此，固氮对于维持地球上的物种繁衍是必需的，既而引起了生物学家和化学家的广泛关注[2~4]。图 1 为地球上氮的循环示意图。

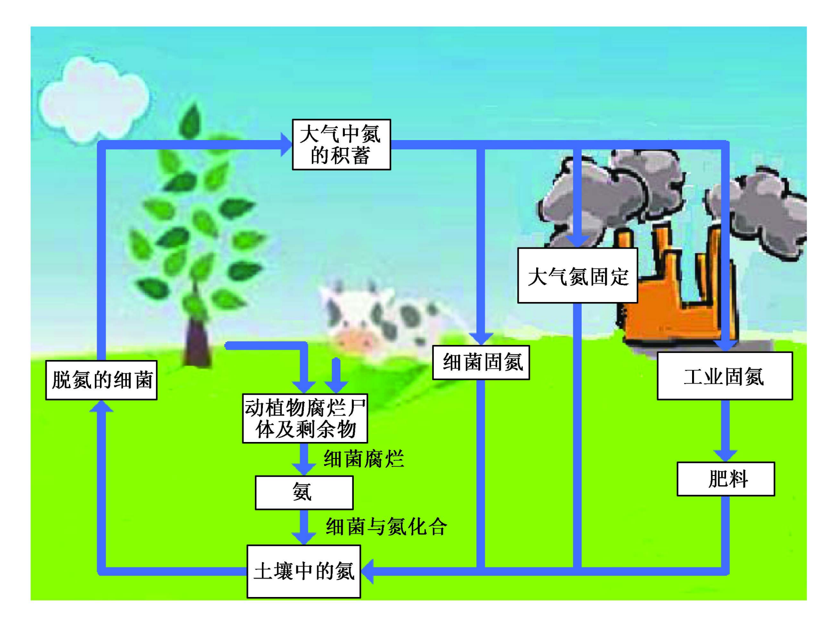


图 1　地球上氮的循环

目前通常的固氮方法主要有天然固氮、人工固氮和生物固氮。闪电能使空气里的氮气转化为一氧化氮，一次闪电能生成 80～1500 kg 的一氧化氮，称之为天然固氮，但天然固氮远远满足不了工农业生产的需求。人工固氮一般指合成氨技术，通常需要较强烈的反应条件，如 Haber-Bosch 成氨过程通常需要 200 atm

(1 atm=1.013 25×10^5 Pa)的高压和 500℃的高温，而作为生物固氮的一种，豆科植物中所寄生的根瘤菌含有固氮酶，可以在温和的条件下（室温）实现氮气的固定。每年约有 24 亿吨的氨态氮是通过这一过程实现的，约占全球氮资源的 65%。通过对固氮酶固氮机理的模拟，如何在温和条件下实现固氮一直是悬而未决的问题[4~6]。

化学家们敏锐地察觉到与生物固氮相比 Haber-Bosch 过程所存在的不足，开始了对人工固氮的研究。1965 年，Allen 和 Senoff 报道了第一例 N_2 与过渡金属配合的络合物$[(NH_3)_5Ru(N_2)]^{2+}$[7,8]。紧接着，大量的含有 N_2 配位的过渡金属络合物被相继报道，这大大地丰富了 N_2 作为配体的配位化学[2]。此外，Shilov 等报道了在甲醇中利用含钼化合物与 $Mg(OH)_2$ 的混合物，在钠汞齐存在的条件下，可以将 N_2 还原为 N_2H_4 或 NH_3[3,9]。Chatt 等发现了磷配体配位的低价钼和钨的络合物可以当量地还原 N_2 为 NH_3[2]。在这一过程中，Chatt 研究小组仔细地分离得到了一系列被部分还原的产物 N_xH_y，这些化合物可能为 N_2 被还原为 NH_3 这一过程中产生的中间产物，提出了著名的“Chatt Cycle”，在 N_2 活化领域起到了巨大的指导性作用，如图 2 所示。

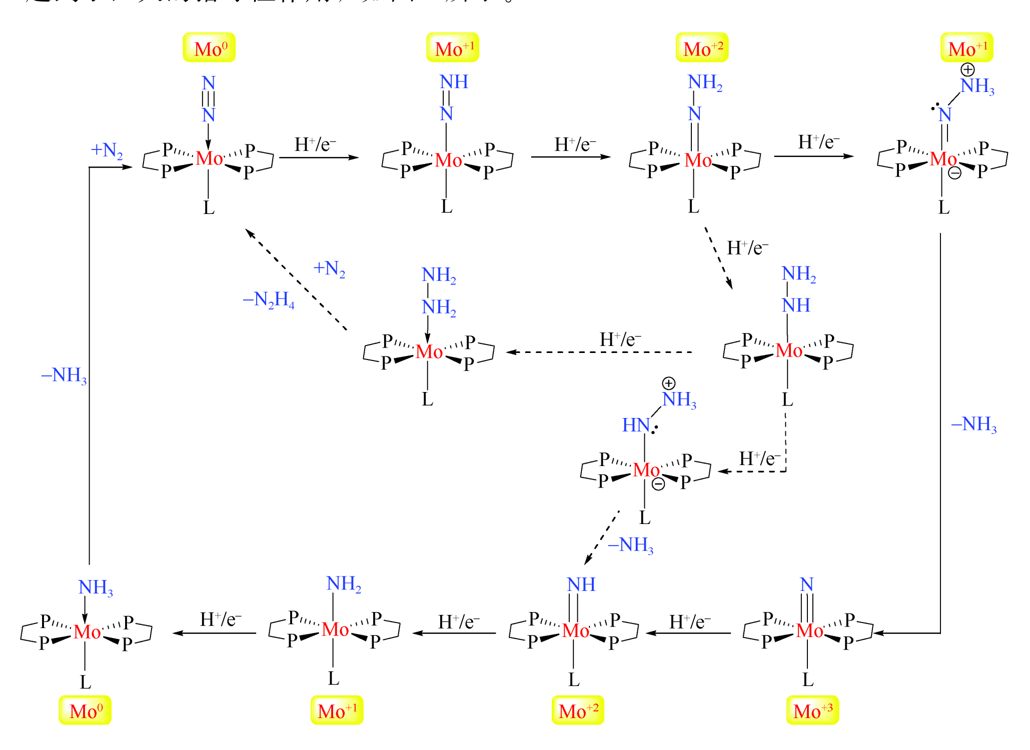


图 2 最初的 Chatt Cycle 示意图

尽管杰出的化学家们做了种种努力，人工固氮方面的进展仍然很缓慢，直到1992 年 Rees 等发表了固氮酶钼铁蛋白和铁蛋白的 X 射线晶体结构，揭示固氮酶催化活性中心——钼铁辅基的本质[10]。2002 年，Rees 小组发表了高分辨的钼铁蛋白晶体结构。催化中心由 7 个铁原子（灰色）和 1 个钼原子（红色）构成，由 9 个硫原子（淡黄色）经由桥键连接，空隙中的轻原子（X 原子）最初被认为是 N 原子（蓝色）[11]。最近，Hoffman 和 Seefeldt 利用 electron-nuclear double resonance（ENDOR）技术测定在催化过程中 X 原子不发生交换，因此即使 X 原子为氮原子，也不会在催化过程中转化为氮气释放出去[12]。随后，他们结合 ENDOR 和 electron spin-echo envelope modulation（ESEEM）技术进一步分析得出 X 原子不是氮原子，既而钼铁蛋白中的空隙原子只可能为 O、C 或 B[13]。以钒铁或者铁作为催化中心的固氮酶已有报道，但从催化效率上讲，均不及钼铁中心固氮酶，并且难以纯化。

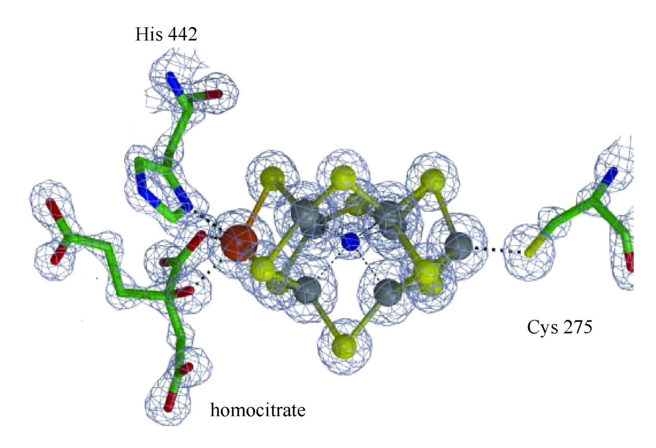


图 3　钼铁中心高分辨晶体结构图

化学家们同时也通过种种努力设法在常温常压下实现 N_2 的活化。1995 年，Commins 等利用氮配位的 Mo(Ⅲ)，第一次实现了在温和条件下 N≡N 的断裂，得到 Mo≡N 物种[14]。2003 年，Schrock 等报道了首个在常温常压下将氮气还原为氨的例子，但催化效果不理想，催化剂容易失去活性[15]。此外，还有许多化学家在这一领域做出了杰出的贡献，如图 4 所示。

到目前为止，尽管距人们发现多种固氮酶可以还原氮气为氨已经有 40 多年了，但对氮气被活化的反应位点以及反应的具体机理仍没有明确的结论。对于用金属有机的方法活化氮气，存在着以下难点：①反应必须要同时使用质子和电子供体，本身就存在着矛盾，大量的质子被还原为氢气，使反应效率降低；②催化过程中过渡金属催化剂非常容易二聚，生成 M—N＝N—M 形式的二聚体，降低催化活性；③单金属中心络合物，如单独以钼、铁、钨为催化中心的催化剂，

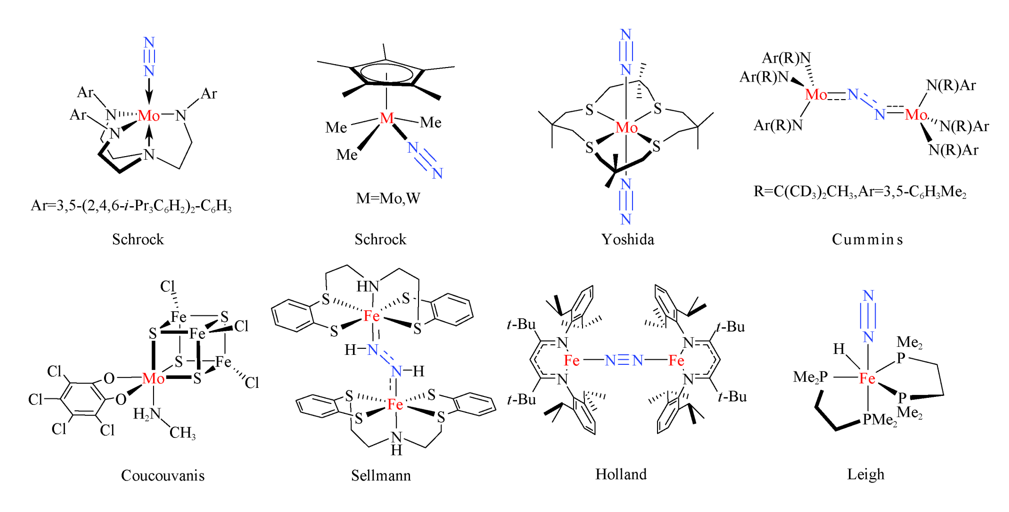


图 4　活性固氮络合物

普遍存在着催化性低的共同点，新型多中心催化剂的设计和合成都缺少理论的指导。如何实现高效人工固氮这一持续了半个世纪的难题，期待着更多化学家前仆后继的不懈努力！

参 考 文 献

[1] Smil V. Enriching the earth. Cambridge: MIT Press, 2001

[2] Chatt J, Dilworth J R, Richards R L. Recent advances in the chemistry of nitrogen fixation. Chem. Rev., 1978, 78: 589～625

[3] Bazhenova T A, Shilov A E. Nitrogen fixation in solution. Coord. Chem. Rev., 1995, 144: 69～145

[4] Burgess B K, Lowe D J. Mechanism of molybdenum nitrogenase. Chem. Rev., 1996, 96: 2983～3012

[5] Thorneley R N F, Lowe D J//Spiro T G. Molybdenum enzymes. New York: Wiley, 1985, vol. 7, 221

[6] Howard J B, Rees D C. Structural basis of biological nitrogen fixation. Chem. Rev., 1996, 96: 2965～2982

[7] Allen A D, Senoff C V. Nitrogenopentammineruthenium (Ⅱ) complexes. Chem. Commun., 1965: 621

[8] Allen A D, Bottomley F, Harris R O, et al. Ruthenium complexes containing molecular nitrogen. J. Am. Chem. Soc., 1967, 89: 5595～5999

[9] Shilov A E, Denisov N T, Efimov N O, et al. New nitrogenase model for reduction of molecular nitrogen in protonic media. Nature, 1971, 231: 460～461

[10] Kim J, Rees D C. Crystallographic structure and functional implications of the nitrogenase

molybdenum-iron protein from azotobacter vinelandii. Nature, 1992, 360: 553～560
[11] Einsle O, Tezcan F A, Andrade S L A, et al. Nitrogenase MoFe-protein at 1.16Å resolution: a central ligand in the FeMo-cofactor. Science, 2002, 297: 1696～1700
[12] Lee H I, Benton P M C, Laryukhin M, et al. The interstitial atom of the nitrogenase FeMo-cofactor: ENDOR and ESEEM show it is not an exchangeable nitrogen. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125: 5604～5605
[13] Yang T C, Maeser N K, Laryukhin M, et al. The interstitial atom of the nitrogenase FeMo-cofactor: ENDOR and ESEEM evidence that it is not a nitrogen. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127: 12 804～12 805
[14] Laplaza C E, Cummins C C. Dinitrogen cleavage by a three-coordinate molybdenum (Ⅲ) complex. Science, 1995, 268: 861～863
[15] Yandulov D V, Schrock R R. Catalytic reduction of dinitrogen to ammonia at a single molybdenum center. Science, 2003, 301: 76～78

撰稿人：施章杰
北京大学化学与分子工程学院，zshi@pku.edu.cn

有机化合物的直接氟化

Direct Fluorination of Organic Compounds

自然界经过亿万年的演变和进化，呈现在现代人类面前的是一个五彩缤纷的物质世界，其中包括大量具有不同程度复杂结构的天然有机化合物（如天然气、石油、可从植物或动物体内提取的复杂天然产物等）。特别是那些结构繁复的天然有机化合物，常常让人惊叹于大自然的伟大，并不断激励着一代又一代的化学家们去接受大自然对人类的挑战，利用人工合成的方法去获取与天然复杂有机分子结构相同的物质。但是，大自然也并不是万能的，有相当一部分有机分子在自然界的自身演变过程中却很少出现或形成。含氟有机化合物（即含有碳-氟键的有机化合物）就是这类“被大自然遗忘”的物质。尽管氟元素在地壳层中的丰度在所有元素中排在第13位，高于氯、溴、碘等其他卤素，但是天然含氟有机化合物的种类和数量却异常稀少[1a]。多年以来，人类对自然界本身很难构建碳-氟键这一“奇怪”现象，一直具有浓厚的兴趣[1b]。

人类有意识地对有机化合物进行直接氟化曾经历了一个相当曲折漫长的过程。值得指出的是，“直接氟化”在氟化学领域中经常被作为一个专用术语，表示直接利用氟气（F_2）进行氟化。而在本文中，“直接氟化”泛指利用氟化试剂进行碳-氟键形成反应。尽管Moissan在1886年成功分离得到氟气，并因此获得了1906年的诺贝尔化学奖，但是当时几乎所有有机化学家都不敢使用氟气这一极其活泼的单质气体对有机化合物进行直接氟化[1c]。后来直到20世纪70年代，氟气才真正高效地被有机化学家用来对有机化合物进行直接氟化[2a,b]。早在1892年，Swarts等就成功利用三氟化锑等氟化试剂对氯代烷烃进行直接氟化，但是在之后的30多年中，几乎没有多少人对Swarts氟化方法和含氟有机化合物感兴趣。真正让人类对有机化合物的直接氟化反应感兴趣的原因，是从人类认识到含氟有机化合物所蕴含的独特性质和商业价值开始的。自从1928年Midgley发现氟氯烃（氟里昂）可作为制冷剂，1938年Plunkett发现聚四氟乙烯（特氟隆）是性能优越的“塑料王”，1954年Fried发现在药物分子中引入氟原子可以大大提高其生物活性等之后，人们才明显意识到在有机化合物中引入氟原子可以大大改善其化学、物理、生物特性，从而具有重要的应用前景和商业价值[2a]。因此，从20世纪50年代之后，越来越多的化学家们开始开展对有机化合物进行直接氟化的研究，并且不断涌现出各种新型的直接氟化方法。

到了 21 世纪，含氟有机物质在材料科学和生命科学中愈发显示出其独特而不可替代的魅力。一方面，由于 C—F 键具有很大的键能和很弱的可极化能力，所以含氟材料普遍显示出高稳定性、低表面能、低折射率等独特性能。另一方面，由于氟原子与氢原子具有相近的原子半径，所以当药物分子中的氢原子被氟原子替代后，并不会引起该分子立体构型的显著变化。氟原子的这种效应被称为伪拟效应（mimic effect）。但是由于氟原子具有很大的电负性，当氟原子取代氢原子后，往往会使原来分子的电子性质发生很大的改变，引起亲酯性的提高，增加药物的生物穿透性，从而使得含氟药物比无氟药物具有更好的与目标器官作用的选择性，提高药物的药效。另外，某些含氟药物还可以通过基于机理的作用模型（自杀性抑制）来产生很好疗效[1b]。

目前已知的对有机化合物直接氟化方法主要包括两大类：全氟化（perfluorination）和选择性氟化（selective fluorination）[1a,3a~c]。全氟化是指把有机化合物中的所有碳-氢键全部转化为碳-氟键，主要方法有三氟化钴氟化、电解氟化（利用 HF）、氟气氟化等三种。这三种全氟化技术较为成熟，已经在化学工业中广泛使用，如用于生产全氟表面活性剂和氟碳相溶剂等。选择性氟化的方法则有很多，主要可以划分为亲核型和亲电型两大类。亲核型氟化试剂主要有 HF、HF-吡啶（或三乙胺）络合物、金属氟化物、四丁基氟化铵（TBAF）等。但是这些亲核型氟化试剂腐蚀性较强，而且氟化能力容易受到试剂含水量的影响。目前较为广泛使用的亲核性氟化试剂是四氟化硫衍生试剂，如二乙胺基三氟化硫（DAST）、deoxofluor [$(CH_3OCH_2CH_2)_2NSF_3$]等，但是价格较为昂贵。亲电型氟化试剂除了氟气之外，目前使用最为广泛的是含有氮-氟键和氧-氟键的系列试剂，包括 selectfluor、NFSI 试剂等[2,6~8]，但是价格也比较昂贵。由于 DAST、selectfluor 等氟化试剂的制备需要用到四氟化硫或氟气等极为危险的原料，因此一般实验室或化工企业都无法进行制备或生产该类氟化试剂。

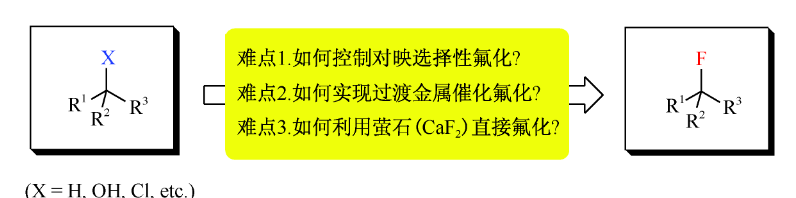


图 1　有机化合物直接氟化反应中的难点问题

近年来，对有机化合物直接氟化普遍采用比较温和的氟化试剂和反应条件，以满足对有机分子中其他官能团的兼容性。在对有机化合物进行直接氟化这一研究领域，目前面临的难点主要有以下三个方面（图 1）：

第一个难点是如何控制碳-氟键形成过程中的对映选择性。尽管最近几年在

对映选择性亲电氟化方面取得了一些较好的进展，但是适用的例子还是非常有限[4]。而对亲核类型的对映选择性氟化反应一直没有大的突破[5]。由于氟原子取代的手性碳原子在药物分子中的重要作用，对映选择性直接氟化仍然是当前很多化学家探索研究的热门研究方向。

第二个难点是过渡金属催化的碳-氟键形成反应。长期以来，过渡金属催化的碳-氟键形成反应一直很少见，主要原因是从一个过渡金属络合物中间体上实现碳-氟还原消除较为困难。最近，这方面的研究已开始有所突破。人们发现利用有机钯络合物和亲电氟化试剂，能够高效实现碳-氟键形成反应，而且机理研究证实碳-氟还原消除过程是主要的反应历程[6,7]。这一结果将会进一步推动过渡金属催化的对有机化合物的直接氟化反应。

第三个难点是如何活化一些低活性、较安全的无机氟化物，来用于对有机化合物的直接氟化。自然界中绝大多数的氟资源是以氟化钙（萤石）或其他无机物的形式存在的，目前人类利用氟资源的方式是利用氟化钙和硫酸来制备氟化氢（HF），然后制备 F_2，再利用 HF 和 F_2 这两种高危险性的氟化试剂来制备大量基础含氟有机化学品。如果我们可以避开从萤石到 HF 这一高污染的反应步骤，直接活化萤石中的氟-钙键，并可以用于形成碳-氟键，那将成为人类利用氟资源过程中的一个里程碑[8]。除了氟化钙，如何在含水体系中利用氟离子（F^-）对有机分子进行直接氟化，也是一个较大的挑战。自然界亿万年以来一直很少能够实现在含水体系中利用氟离子形成碳-氟键，就是一个例证。最近，英国的 O'Hagan 等发现利用一种氟化酶，可以在含水仿生体系中实现碳-氟键的形成，从而开辟了一个崭新的对有机化合物进行直接氟化的新方向[9]。

对有机化合物进行直接氟化，从 1892 年 Swarts 开展氟化研究至今已经跨过了 100 多年的历史。由于自然界本身基本上缺乏构建碳-氟键的有效途径，对有机化合物进行直接氟化这一研究领域属于人类自己逐渐发展起来的“人造科学”，充分体现了人类依靠自己聪明才智改造自然界的能力。随着含氟有机物质在材料科学和生命科学两大领域发挥日益重要的作用，这一领域将来的发展趋势将会是进一步研发新一代环境友好、高选择性、低成本的直接氟化方法，关键在于进一步深刻理解和揭示氟原子与其他原子之间化学键形成和断裂过程中的新规律。对映选择性直接氟化、金属催化的直接氟化、利用氟化钙进行直接氟化将会是今后几年甚至几十年中需要攻克的重大科学问题。

参考文献

[1] (a) Gribble G W. The handbook of environmental chemistry. vol. 3. Heidelberg: Springer, 2003; (b) Kirsch P. Modern fluoroorganic chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2004; (c) Banks R E, Sharp D W A, Tatlow J C. Fluorine: the first hundred years (1886～

1986). New York: Elsevier, 1986

[2] (a) Dolbier W R. Fluorine chemistry at the millennium. J. Fluorine Chem., 2005, 126: 157～163; (b) Lagow R J, Margrave J L. Direct fluorination: a new approach to fluorine chemistry. Prog. Inorg. Chem., 1979, 26: 161～170

[3] (a) Hiyama T. Organofluorine compounds: chemistry and cpplications. New York: Springer, 2000; (b) Chambers R D. Fluorine in organic chemistry. Oxford: Blackwell, 2004; (c) Uneyama K. Organofluorine chemistry. Oxford: Blackwell, 2006

[4] Pihko P M. Enantioselective α-fluorination of carbonyl compounds: organocatalysis or metal Catalysis. Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 118: 558～561

[5] Ma J A, Cahard D. Asymmetric fluorination, trifluoromethylation, and perfluoroalkylation reactions. Chem. Rev., 2004, 104: 6119～6146

[6] Furuya T, Kaiser H M, Ritter T. Palladium-mediated fluorination of arylboronic acids. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47: 5993～5996

[7] Furuya T, Ritter T. Carbon-fluorine reductive elimination from a high-valent palladium fluoride. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130: 10 060～10 061

[8] Ritter S K. Fluorine chemistry's uncharted territory. Chem. Eng. News, 2005, 83 (7): 36～37

[9] O'Hagan D, Schaffrath C, Cobb S L, et al. Biosynthesis of an organofluorine molecule. Nature, 2002, 416: 279

撰稿人：胡金波

中国科学院上海有机化学研究所，jinbohu@mail.sioc.ac.cn

“绿色”氧化

Green Oxidation

“绿色”化学，又称环境无害化学、环境友好化学、清洁化学，是用化学的技术和方法去避免或减少那些对人类健康、社区安全、生态环境有害的原料、催化剂、溶剂和试剂在生产过程中的使用，同时也要在生产过程中不产生有毒有害的副产物和废物[1]。顾名思义，“绿色”氧化就是具有“绿色”化学特性的氧化反应；开发可持续发展的“绿色”氧化来代替当前的传统氧化是现代化学工业的发展趋势。

在有机化学中，氧化反应通常是指有机化合物的加氧或脱氢反应，是最重要、应用最广的基本反应之一。由于氧化反应产物大多是热力学上不稳定的中间体化合物，其反应的选择性一直是最具有挑战性的课题，同时，氧化反应也是导致环境污染最严重的因素之一。当前，广泛应用于药物、农药以及精细化工产品生产中的氧化反应，仍大量使用具有氧化性的无机和有机氧化剂，如重铬酸钾、高锰酸钾、高碘酸钾、次氯酸钠、氧化铬、氧化铅、氯气、过氧酸和苯醌等。这些氧化剂的使用不仅价格成本昂贵，而且反应后产生的大量副产物增加了产物分离的难度，同时给环境带来严重的污染；因此，这些传统的氧化反应已经不再适合现代化学工业的发展要求，而利用清洁的氧化剂来实现选择性氧化已成为“绿色”氧化中的一个重要研究方向。

那么什么是清洁的氧化剂？氧气在自然界中含量是非常丰富的，而且其反应后的产物是水，因此，从环保和经济两个方面来讲，氧气是最为理想的氧化剂[2]。目前，使用氧气或空气进行催化氧化是进行清洁氧化的发展趋势。但是，氧气的氧化性能不高，其反应往往在苛刻的条件下（如高温或复杂体系）进行，这是因为电子在氧气和反应物之间传递的能垒通常很高，这也就是大多数的有机化合物能在自然界中稳定存在的原因。所以实现温和条件下的氧化反应，关键是要活化“分子氧”。除了氧气之外，双氧水也是一种清洁的氧化剂。通过利用双氧水来实现“绿色”氧化也是目前研究的热点[3]。但是由于双氧水容易分解和产生自由基的特性导致其氧化性能不易控制。因此，如何利用这些清洁的氧化剂来实现高效、高选择性的氧化反应的关键就是选择合适的催化体系。

在有机化合物的氧化反应中，金属氧化剂（尤其是过渡金属）表现出非常好的催化活性和选择性。但是，这些反应需要当量的金属氧化剂，这是因为金属氧

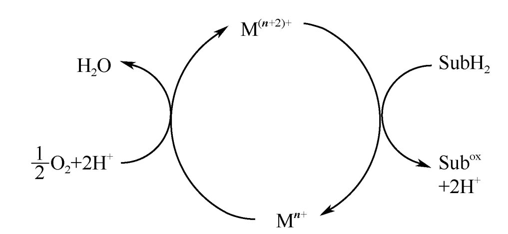


图1　氧气参与的金属催化氧化反应机理的示意图

化剂在反应进行的同时被还原而失去催化活性。如果还原的金属化合物能够在氧气或双氧水的氧化下回到其初始态，那么就可以实现金属催化剂的催化循环，而反应中氧气或双氧水是唯一的氧化剂（图1）。在上述的过程中，并没有发生有机化合物与氧气之间直接的相互作用，由于金属催化剂的参与使得反应的能垒被相应地降低，因此反应可以在温和的条件下进行。从反应的本质上讲，从当量反应到催化反应的核心问题是如何实现金属催化剂的不同价态间的转化，从而实现整个催化循环，其关键的科学问题就是金属催化剂与氧气或双氧水之间的相互作用机制。目前，利用催化量的金属催化剂来进行氧化反应是实现"绿色"氧化的重要技术基础。

近十多年来，过渡金属催化的绿色氧化反应的研究发展非常快，如钯、钌、铜等催化的醇氧化成醛或酮，烯烃转化为相应的酮，以及烯烃的氧化胺化等反应都能取得很好的催化效果，这些反应都是在氧气或空气气氛下进行的[4]。与传统的氧化反应相比，由于清洁氧化剂成功代替了无机和有机氧化剂，使得这些反应避免或减少了副产物生成，从而简化了产物的分离纯化，降低了能源和资源的消耗，减轻了生态环境的压力。如Sheldon小组报道了水溶性的金属钯催化剂在水相中实现了醇的高效、高选择性的氧化，且该反应是利用空气中的氧作为唯一的氧化剂[5]。同样，很多在双氧水作用下进行的过渡金属催化的绿色氧化也是按照类似的机理来实现的，这些反应与生物体内的生物酶催化的氧化反应具有相通之处。如我国的奚祖威研究员发现了一种含钨的催化剂和原位生成的双氧水作用，在温和的条件下能很好地催化丙烯的环氧化，反应的产物只有环氧丙烷和水，而且在反应完成后催化剂很容易回收，是一个非常典型的"绿色"氧化反应[6]。在金属活化分子氧的基础研究方面也有所突破，Stahl小组首次分离并通过X射线单晶衍射表征了钯与分子氧形成的分子络合物，并且对该络合物的反应性能及氧气对钯的氧化的机理进行研究，这些对认识氧气的活化机制具有非常重要的意义[7]。

尽管如此，"绿色"氧化的研究大多是停留在实验室研究的阶段，离实际应用还有一定的距离，核心的问题还是催化剂的催化效率问题，这是因为反应中催

化剂的用量还是比较多，造成生产的成本高，而且分离比较困难，同时仍然给环境带来一定程度的污染。因此，要实现一些具有绿色氧化的反应并将其用于工业化生产还有很长的路要走。然而，作为“绿色”化学中最为重要的“绿色”氧化，无论从学科前沿的基础研究还是面向国家需求的重大应用方面考虑，都是十分值得探索和深入研究的。其研究进展将直接影响到整个“绿色”化学的发展，因此“绿色”氧化的研究将会受到科学家的继续关注。

参 考 文 献

[1] 纪红兵，余远斌. 绿色氧化与还原. 北京：中国石化出版社，2005

[2] Stahl S S. Palladium-catalyzed oxidation of organic chemicals with O_2 . Science，2005，309：1824～1826

[3] Piera J，Backvall J E. Catalytic oxidation of organic substrates by molecular oxygen and hydrogen peroxide by multistep electron transfer-a biomimetic approach. Angew. Chem. Int. Ed.，2008，47：3506～3523

[4] Stahl S S. Palladium oxidase catalysis：selective oxidation of organic chemicals by direct dioxygen-coupled turnover. Angew. Chem. Int. Ed.，2004，43：3400～3420

[5] ten Brink G J，Arends I W C E，Sheldon R A. Green，catalytic oxidation of alcohol in water. Science，2000，287：1636～1639

[6] Xi Z W，Zhou N，Sun Y，et al. Reaction-control phase-transfer catalysis for propylene epoxidation to propylene oxide. Science，2001，292：1139～1141

[7] Stahl S S，Thorman J L，Nelson R C，et al. Oxygenation of nitrogen-coordinated palladium (0)：synthetic，structural，and mechanistic studies and implications for aerobic oxidation catalysis. J. Am. Chem. Soc.，2001，123：7188～7189

撰稿人： 刘国生

中国科学院上海有机化学研究所，gliu@mail.sioc.ac.cn

新型反应介质

Novel Reaction Media

化学工业的发展为人类社会创造了大量的物质财富，但同时也给生态环境带来了严重的污染。由于人类社会可持续发展的迫切需求，“绿色”化学应运而生[1]。发展环境友好的新型反应介质是“绿色”化学中的一个重要研究方向[2]。发展新型反应介质以达到减少废弃物排放，易于产物分离，方便催化剂回收等是当前化学研究中的重要科学问题之一。

在传统的有机反应中，有机溶剂是最常用的反应介质，主要是因为它们能够很好地溶解各种化合物。但这些溶剂大部分属于挥发性有机化合物，很多对环境和人类健康有害，另外其中大多数还易燃易爆。因此，发展环境友好、无毒无害的新型反应介质成为化学工业发展的一个重要研究方向。目前该领域也有了一些初步的进展，例如超临界流体、水、离子液体、含氟溶剂等作为新型反应介质越来越多地应用于合成化学之中[3,4]。

任何一种物质都存在三种相态——气相、液相、固相。三相成平衡态共存的点叫三相点。液、气两相成平衡状态的点叫临界点。在临界点时的温度和压力分别称为临界温度和临界压力。不同的物质其临界压力和临界温度各不相同。

超临界流体（supercritical fluid，SCF）是指温度和压力均高于临界点的流体，一些常见较易达到超临界状态的化合物包括二氧化碳、水、乙醇等。温度和压力高于临界温度和临界压力而接近临界点的状态称为超临界状态。超临界流体具有气体和液体的双重特性，其黏度与扩散系数接近饱和蒸气，但密度却与液体相近，扩散系数比液体大得多。

目前研究较多的超临界流体是二氧化碳，因其具有无毒、不燃烧、与大部分物质不反应、价廉等优点，最为常用。例如二氧化碳在适度的温度、压力下（31.06℃和 7.38 MPa）达到临界点，CO_2超临界流体兼有气液两相的双重特点，既具有与气体相当的高扩散系数和低黏度，又具有与液体相近的密度和良好的物质溶解能力。另一方面，其密度对温度和压力变化十分敏感，在一定压力范围内，可通过控制温度和压力以改变其对物质的溶解度。早在 20 世纪 80 年代，人们就知道超临界二氧化碳（$SCCO_2$）可作为性质像烷烃类的介质，可在化学化工上替代多种有机溶剂。

$SCCO_2$[5]作为有机反应介质已成功应用于一些反应，包括氢化、胺化、羟基化、烷基化、异构化、氧化、环化反应等，也可用于无机和有机金属参与的反应、自由基反应等。除此之外，还可用于选择性萃取、工业废水处理。

$SCCO_2$其应用前景非常广，同时使CO_2达到临界状态并不困难，故其设备投资费用不会很高，但实际应用中仍有许多问题需要解决：维持超临界状态的能耗问题、设备耐压问题、输送超临界或液体二氧化碳泵的设计和操作等。所有这些都有待进一步研究，使之尽快广泛用于实际工业生产中。

水是地球上能获得的最安全和最便宜的溶剂，是理想的反应介质。此外，水作为溶剂的疏水效应对一些化学反应十分有益，可以提高反应速率和选择性。水作为环境友好溶剂成为合成化学的研究焦点[6]。

过去数十年的研究表明，许多反应可以在水中成功进行，如烯丙基化、醛醇缩合、Michael加成、Mannich反应、Barbier类格氏反应、苯偶姻缩合及对溶剂敏感的反应如Claisen重排、1，3-偶极环加成、Diels-Alder反应等。此外，水相中的自由基反应、聚合反应也取得一定的进展。但由于大多数有机物在水中溶解性差，且许多试剂在水中会分解，故以水作为反应介质的反应有待进一步发展。

离子液体（ionic liquids，ILs）通常是指熔点在100℃以下的完全由阴、阳离子构成的有机盐。一般由有机阳离子（烷基铵离子、烷基鏻离子、*N*-烷基吡啶、*N*,*N*′-二烷基咪唑）和阴离子（BF_4^-、PF_6^-、SbF_6^-、$CF_3SO_3^-$等）组成（图1），可以根据反应需要进行合理的设计[7]。离子液体蒸气压低，不易燃，热稳定性高，可回收循环使用。它可以溶解多种有机物，如原油、墨汁、塑料，甚至DNA，也可用于从水中除去有毒重金属离子。近来研究表明，酶催化和其他类型的生物转化反应乃至不对称合成也可以在离子液体介质中进行。一些金属离子

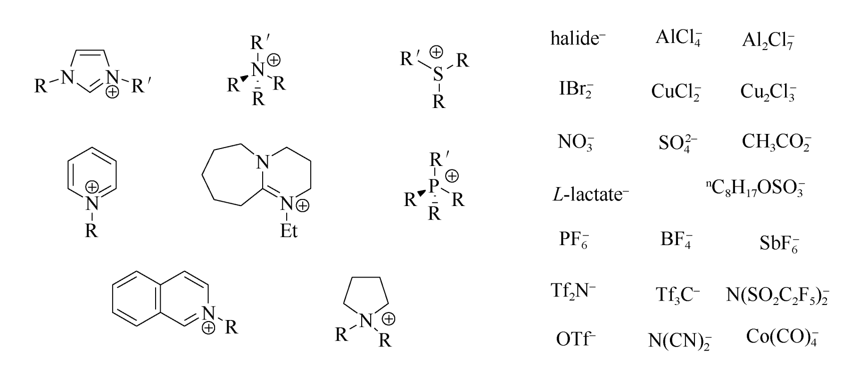


图1　几种常见的离子液体

催化剂在离子液体中可以方便地进行回收和循环使用。此外，离子液体可溶解不带电荷的共价键分子，例如非极性的苯可以50%（体积分数）溶于 $AlCl_4^-$ 为基础的离子液体，挑战了传统的“相似相溶”原理，同时也为离子液体在有机反应中更广泛的应用提供了可能。

含氟反应介质（perfluorocarbons，PFCs，全氟碳化物）近年来引起了人们的关注。PFCs具有能溶解气体（如氧气）；和很多有机溶剂不互溶，容易和其相应的碳氢类似物分离；化学稳定性好；黏度低；无毒、不会破坏臭氧、温室效应低等优点，因此是非常有应用潜力的新型反应介质[8,9]。

目前含氟反应介质仍有很多不足之处，如价格昂贵，需要功能化的配体或催化剂以达到回收的目的，对很多有机物的溶解性差，低沸点化合物易挥发，后处理比较麻烦等，因此其广泛应用仍待进一步研究。

可持续发展的绿色化学以减少甚至避免有害物质的使用和产生为目的。其中传统有机溶剂的使用往往则是“绿色”化工及化学工业中环境保护的瓶颈。近年来，人们致力于发展环境友好的新型反应介质代替传统有机溶剂，取得了一些的成果，为生态环境的可持续发展带来了生机。但就目前而言，以上所述的几类新型反应介质的反应规律及内在的科学基础还有待揭示。此外，其应用于大规模的化学工业生产，尚且需要解决诸多问题，例如价格、降低能耗、完全可控、可回收利用等。因而，这些问题的解决以及发展实用的全新的反应介质无疑是当前及今后相当长时间内化学工业需要面对的重要科学问题之一。

参 考 文 献

[1] Arends I，Sheldon R，Hanefeld U. Green chemistry and catalysis. Weinheim：Wiley-VCH，2007

[2] Eissen M，Metzger J O，Schmidt E，et al. 10 years after rio-concepts on the contribution of chemistry to a sustainable development. Angew. Chem. Int. Ed.，2002，41：414

[3] 戴树桂. 环境化学进展. 北京：化学工业出版社，2005

[4] Mikami K. 绿色反应介质在有机合成中的应用. 王官武，张泽译. 北京：化学工业出版社，2007

[5] Leitner W. Supercritical carbon dioxide as a green reaction medium for catalysis. Acc. Chem. Res.，2002，35：746

[6] Cornils B，Herrmann W A. Aqueous phase organometallic catalysis，concepts and applications. 2nd ed. Weinheim：Wiley-VCH，2004

[7] Dupont J，De souza R F，Suarez P A Z. Ionic liquid（molten salt）phase organometallic catalysis. Chem. Rev.，2002，3667

[8] Clapk L C，Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. Science，1996，152：1755

[9] Gladysz J, Curran D P, Horvath I T. Handbook of fluorous chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2004

撰稿人：游书力　李　毅
中国科学院上海有机化学研究所，slyou@mail.sioc.ac.cn

自由基、卡宾的选择性控制

Control of Selectivity in Carbene and Radical Reactions

自由基和卡宾与碳正离子、碳负离子共同构成有机化学反应的基本中间体。对于这些活泼中间体的研究是有机化学的重要组成部分，对于学科的发展至关重要。尽管自由基和卡宾方面的研究已经有相当长的历史，但仍然有许多未知的方面需要人们进一步探索。并且随着各种研究手段的进步，许多以前无法进行的研究也变得可能。另一方面，随着对于生命现象的认识提高到分子水平，人们发现许多重要的生物化学过程与自由基中间体有关，比如生命老化、致癌作用等。可以预见在新的世纪，与这些活泼中间体相关的研究仍将是十分活跃的领域。

（1）自由基化学　20 世纪 80 年代有机自由基化学的一个重要进展是大量以自由基反应为基轴的新的有机合成方法学的发展。这些自由基反应以前未能够在合成中得到广泛的应用，原因是自由基非常活泼难以控制，经常导致聚合物的生成。因此，在设计合成反应时，人们总是试图避免自由基中间体的参与。随着对于自由基反应动力学的深入了解，按照人们的愿望控制有机自由基反应已成为可能，特别是 C—C 成键反应。自由基反应与相应的离子反应相比较具有反应条件温和等优点，并且能够发生一些离子中间体所不具有的反应。例如，如果设计合理自由基可以发生连续反应（cascade or tandem reaction），一步生成具有复杂结构的产物。例如，Crimmins 在具有螺环结构的天然产物的全合成中应用了自由基的连续重排反应[1]。自由基反应目前已经成为合成有机化学家手中的利器[2]。

进入 20 世纪 90 年代，自由基为基础的合成方法学的研究主要集中在反应的立体化学控制，特别是应用催化反应进行不对称诱导。应用手性助剂的方法自由基反应通常能够给出较好的非对应选择性，这方面的工作已经比较成熟。目前具有挑战性的是应用催化的方法。应用手性路易斯酸配合物已经取得初步的成功[3,4]。由于自由基反应通常受极性因素的影响较小，因此这方面的研究将会有一定难度。

对于有机自由化学，在新的世纪里的挑战除了立体选择性的控制之外，如何将高度活泼的自由中间体应用于惰性 C—H 键的活化，以及如何将自由基的过程和金属有机化学结合在一起，也将是值得探索的问题。

（2）卡宾化学　与自由基相对应的卡宾是另一类极为活泼的反应中间体，自由卡宾（区别与金属结合的金属卡宾）的活泼性通常高于有机自由基。这些极为活泼的反应中间体在 20 世纪六七十年代引起人们的很大兴趣。研究它们的结构与性质是具有挑战性的工作。近年来人们在寻找稳定的卡宾中间体方面获得突破性进展，这方面的研究是最近的热点。人们印象中的自由卡宾具有极高的反应活性，因此这些中间体的寿命也极短。这使得研究这些中间体的性质成为一件十分困难的工作。因此，寻找稳定的卡宾是有机化学家的梦想。这种梦想在近几年得到了实现。Arduengo 等分离出由双杂原子稳定的单线态卡宾。这些卡宾在氮气中可以在室温下稳定存在，有的是很好的晶体[5]。另一方面，人们在制备三线态卡宾方面获得成功，最近报道了在溶液中室温下寿命长达 19 min 的三线态卡宾[6]。

稳定卡宾的发现从基本概念上改变了人们对于这类活泼中间体的看法。随着更多稳定卡宾的发现，人们对于这些重要中间体的认识也会更加深入，有机化学基础理论的内容将被丰富。上述研究表明稳定卡宾中间体的制备已逐步成为可能，而进一步这些卡宾的应用研究也很快成为十分热门的领域。这些研究对于有机合成方法学以及有机材料研究可能产生重要影响。最近几年稳定卡宾已经被成功地应用到金属配体以及有机小分子催化领域[7]。

金属卡宾是金属与碳以双键形式结合的一类络合物。通常金属卡宾不仅具有较高的反应活性而且也具有良好的选择性，因而被广泛地用于有机合成。稳定金属卡宾（如 Fischer 卡宾）已经研究得比较深入，但近年仍有一些机理以及合成方面的工作正在进行。在合成方面，Grubbs 等开发的 Ru 卡宾络合物是烯烃复分解反应的高效催化剂，该反应被普遍认为是 20 世纪 90 年代有机合成反应方面的最重要进展之一。在这个反应中 Ru 卡宾络合物既是催化剂，也是反应的活泼中间体。

金属卡宾方面的主要研究目前集中在金属卡宾作为不稳定中间体参与的反应过程，因为这样的反应可以实现金属络合物作用下的催化。由过渡金属络合物催

化分解重氮化合物是形成金属卡宾的重要手段。用于催化分解重氮化合物的过渡金属催化剂主要是可溶于有机溶剂的铜络合物，以及二价铑络合物。钯和钴络合物有时也用于分解重氮化合物，但其使用的广泛程度远不及前两种金属络合物。由这些金属络合物催化形成的金属卡宾的反应可以和 C═C 发生环丙烷化反应，对 C—H 键等进行插入反应，形成叶立德等[8]。

在金属卡宾经由的催化反应中实现高度的立体控制仍然是研究的焦点。特别是对于某些类型的金属卡宾反应，例如 O—H 插入，N—H 插入以及叶立德反应，不对称催化的研究才刚刚有一些突破[9]。此外，对于重要的催化反应，其机理的研究，特别是活泼中间体金属卡宾的捕获或观测，也是十分具有挑战性的难题[10]。另一方面，稳定自由卡宾在催化反应、金属有机化学以及材料化学方面还将会有进一步的应用。

参 考 文 献

[1] Crimmins M T, Wang Z, Mckerlie L A. Double diastereoselection in intramolecular photocycloadditions: a Radical rearrangement approach to the total synthesis of the spirovetivane phytoalexin (±)-Lubiminol. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120: 1747～1756

[2] Giese B. Radicals in organic synthesis. Formation of carbon-carbon bonds. Oxford: Pergamon, 1986

[3] (a) Curran D P, Porter N A, Giese B. Stereochemistry of radical reactions. Weinheim: VCH, 1996; (b) Sibi M P, Porter N A. Enantioselective free radical reactions. Acc. Chem. Res. 1999, 32: 163～171

[4] (a) Yang D, Gu S, Yan Y L, et al. Highly enantioselective atom-transfer radical cyclization reactions catalyzed by chiral lewis acids. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123: 8612～8613; (b) Sibi M P, Chen J. Enantioselective tandem radical reactions: vicinal difunctionalization in acyclic systems with control over relative and absolute stereochemistry. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123: 9472～9473

[5] Arduengo III A J. Looking for stable carbenes: the difficulty in starting anew. Acc. Chem. Res., 1999, 32: 913～921

[6] (a) Hirai K, Tomioka H. A triplet carbene that can almost be bottled. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121: 10 213～10 214; (b) Iwamoto E, Tomioka H. Generation and characterization of a fairly stable triplet carbene. Nature, 2001, 412: 626～628

[7] (a) Maier T C, Fu G C. Catalytic enantioselective O—H insertion reactions. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128: 4594～4595; (b) Liu B, Zhu S F, Zhang W, et al. Highly enantioselective insertion of carbenoids into N—H bonds catalyzed by copper complexes of chiral spiro bisoxazolines. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129: 5834～5835

[8] Zhang Z, Wang J. Recent studies on the reactions of alpha-diazocarbonyl compounds. Tetrahedron, 2008, 64: 6577～6605

［9］ Herrmann W A. *N*-heterocyclic carbenes: a new concept in organometallic catalysis. Angew. Chem. Int. Engl., 2002, 41: 1290～1309
［10］(a) Maxwell J L, Brown K C, Bartley D W, et al. Mechanism of the rhodium porphyrin-catalyzed cyclopropanation of alkenes. Science, 1992, 256: 1544～1547; (b) Straub B F, Hofmann P. Copper (Ⅰ) carbenes: the synthesis of active intermediates in copper-catalyzed cyclopropanation. Angew. Chem. Int. Engl., 2001, 40: 1288～1290

撰稿人：王剑波
北京大学化学与分子工程学院，wangjb@pku.edu.cn

有机金属络合物催化性能的预测

The Future of Organometallic Catalysis

有机合成化学为人类社会的发展和进步提供了重要的物质基础。过去一百多年来，有机金属化合物参与或催化的有机化学反应研究取得了重要进展，出现了许多重要的有机化学新反应，大大提高了人类创造新物质的能力。但是，已有的有机金属络合物催化的反应大多数是基于含有活泼官能团或活性化学键的反应底物。发展能够高效和高选择性地活化惰性化学键和小分子的有机金属络合物催化剂已引起人们的重视，逐渐成为有机合成化学未来的发展方向。活化惰性化学键和惰性小分子的催化剂目前主要集中在过渡金属有机络合物，特别是后过渡金属有机络合物。

有机金属络合物催化的 C—H 键活化一直是有机化学研究的难点和热点[1,2]。H_2PtCl_6 和 Na_2PtCl_6 是最早被发现可用于活化饱和 C—H 键的金属络合物，可以将甲烷氧化为甲醇[1,2]。Tanaka 等发现 $Pt_2(dba)_3$ 可以催化硅烷和苯及其衍生物的直接偶联反应[3]。Hartwig 等在前人研究通过 C—H 插入反应合成 $Tp^{Me_2}Pt(R)(R')(H)$ 类络合物工作的基础上，发展了 $Tp^{Me_2}Pt(Me)_2(H)$ 催化的硅氢烷与芳香烃和烷烃的非官能团导向的直接偶联反应（反应 1）[4]。

$$C_6H_6 + R_3SiH \xrightarrow[200℃]{5\ mol\%\ Tp^{Me_2}Pt(Me)_2(H)} C_6H_5SiR_3 \quad (1)$$

Bergman 等发现铱的络合物 $Cp^*Ir(PPh_3)H_2$ 在光照的条件下直接和芳烃及烷烃发生 C—H 键插入反应[5]。Tanaka 等发现 $ClRh(PPMe_3)_2CO$ 在光照的条件下和饱和烷烃发生 C-H 插入反应，然后与一氧化碳发生羰基化反应[6]。Hartwig 发现 $Cp^*Ir(C_2H_4)$、$Cp^*Rh(C_2H_4)$ 和 $Cp^*Rh(\eta^4\text{-}C_6Me_6)$ 能有效地催化饱和烷烃和 PinBBPin 的偶联反应（反应 2）[7]。钨的络合物 $Cp^*W(CO)_3Bcat'$[cat'＝1,2-$O_2C_6H_2$-3,5-$(CH_3)_2$]在光照的条件下能和计量的饱和烷烃发生反应，生成烷基硼化物[8]。另外，铼的络合物 $Cp^*Re(CO)_3$ 也能催化烷烃和硼试剂的偶联反应[9]。

$$R\text{–}H + \text{PinB–BPin} \xrightarrow{Ir,\ Rh,\ Re} R\text{–}BPin \quad (2)$$

PinBBPin

除有机金属化合物通过氧化加成实现 C-H 键活化外，金属络合物催化 C-H 键的氧化反应也是烃类化合物转化的重要途径。第 VIII 族和第 II 副族的有机过渡金属络合物是研究得较多的用于催化氧化惰性 C-H 键的催化剂，特别是有关模拟酶催化氧化饱和烷烃的工作已成为人们关注的焦点[10]。

用催化方法直接将 N_2 转化成含氮有机分子一直是极具挑战的难题。Cummins 等 1995 年用络合物 **1** 将 N_2 分子断开[11]。最近他们设计一个催化过程用同样的络合物将 N_2 转化成腈[12]。2003 年 Schrock 等发现了将配位的 N_2（结构 **2**）通过还原和质子化转化成氨的方法[13]。其他有机金属络合物与 N_2 分子的反应也被报道[14]。大规模地将 N_2 分子催化转化成含氮化合物在今后若干年内将成为人们研究的目标。

1

2 Ar = 3,5-(2,4,6-$Pr^i_3C_6H_2)_2C_6H_3$

二氧化碳是资源丰富的 C1 化合物。由于高氧化态碳的热力学稳定性和二氧化碳的碳氧双键的键能较高，直接切断二氧化碳的碳氧双键的方法不多。一些高还原性的前过渡金属络合物可以切断二氧化碳的碳氧双键，将二氧化碳还原。然而用于活化二氧化碳的后过渡金属络合物较少，多数是将二氧化碳还原为一氧化碳。1994 年，Noyori 小组报道了 $Ru(PMe_3)_4H_2$ 和 $Ru(PMe_3)_4Cl_2$ 催化氢化还原超临界二氧化碳成甲酸的反应[15]。最近 Grubbs 等报道 Ir-Fischer 卡宾类型的络合物（结构 **3**）与 CO_2 作用可将 CO_2 的一个 C═O 键切断生成羧酸酯，同时生成一氧化碳（反应 3）[16]。

3 $\xrightarrow{CO_2}$ (PNP)Ir—CO + $HC(=O)-O^tBu$ （3）

稀土金属络合物表现出不同于 d-区金属络合物的反应性和催化作用。虽然已经发现了许多有意义的化学计量反应及催化反应，但对稀土金属络合物的了解还远远不够[17]。值得注意的是，近几年有人已经开始对锕系金属化合物的合成、

结构、反应性及催化作用的研究给予了更多关注[18]。在这个领域开展工作很可能会有意想不到的发现，例如，最近 Meyer 报道 U 络合物 **4** 能活化小分子，特别是导致 CO_2 的 C—O 键断裂[19,20]。

$$Lu \xrightarrow{CO_2} \longrightarrow Lu\text{-}O\text{-}Lu + CO \qquad Lu =$$

4

难点所在：(1) 选择性活化饱和 C—H 键的有机金属络合物催化剂（试剂）还很少；C—H 键活化后发生进一步的化学转化还没有真正实现。

(2) 活化惰性小分子（CO_2、N_2）的有机金属络合物催化剂仍非常有限；惰性小分子催化活化后参与的有机化学反应基本属于空白。

(3) 饱和烷烃的催化氧化反应（特别是用分子氧作氧化剂）的选择性还远没有解决。

研究方向：(1) 发展新型的有机金属络合物催化剂，特别应该关注过去不被重视的过渡金属有机化合物催化剂；发现新的活化惰性化学键的途径。

(2) 设计合适的配体，调控已有的金属有机络合物催化剂（或试剂）的活性和选择性，实现惰性化学键或小分子活化后的高效化学转化及在此过程中的选择性控制。

参 考 文 献

[1] Shilov A E, Shul'Pin G B. Activation of C-H bonds by metal complexes [J]. Chem. Rev., 1997, 97 (8): 2879～2932

[2] Bergman R G. C-H activation [J]. Nature, 2007, 446 (7134): 391～393

[3] Uchimaru Y, EL Sayed A M M, Tanaka M. Selective arylation of a Si-H bond in o-bis (dimethylsilyl) benzene via C-H bond activation of arenes [J]. Organometallics, 1993, 12 (6): 2065～2069

[4] Tsukada N, Hartwig J F. Intermolecular and intramolecular platimun-catalyzed acceptoless dehydrogenative coupling of hydrosilanes with aryl and aliphatic methyl C-H bonds [J]. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127 (14): 5022～5023

[5] Janowicz A H, Bergman R G. C-H activation in completely saturated hydrocarbons: Direct

observation of M+R-H→M(R)(H) [J]. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104 (1): 352～354

[6] Sakakura T, Tanaka M. Efficient catalytic C-H activation of alkanes: Regioselective carbonylation of the terminal methyl group of n-pentane by $RhCl(CO)(PMe_3)_2$[J]. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1987, 758～759

[7] Chen H, Schlecht S, Semple T C, et al. Thermal, catalytic regiospecific functionalization of alkanes [J]. Science, 2000, 287 (5460): 1995～1997

[8] Waltz K M, Hartwig J F. Selective functionalization of alkanes by transition-metal boryl complexes [J]. science, 1997, 277 (5323): 211～213

[9] Chen H, Hartwig J F. Catalytic regiospecific end-functionalization of alkanes: Rhenium-catalyzed borylation inder photochemical conditions [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38 (22): 3391～3393

[10] Nam W. Dioxygen activation by metalloenzymes and models [J]. Acc. Chem. Res., 2007, 40 (7): 465～634

[11] Laplaza C E, Cummins C C. Dinitrogen cleavage by a three-coordinate molybdenum (III) complex [J]. Science, 1995, 268 (5212): 861～863

[12] Curley J J, Sceats E L, Cummins C C. A cycle for organic nitrile synthesis via dinitrogen cleavage [J]. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128 (43): 14036～14037

[13] Yandulov D V, Schrock R R. Catalytic reduction of dinitrogen to ammonia at a single molybdenum center [J]. Science, 2003, 301 (5629): 76～78

[14] Kozak C M, Mountford P. Revelations in dinitrogen activation and functionalization by metal complexes [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43 (10): 1186～1189

[15] Jessop P G, Ikariya T, Noyori R. Homogeneous catalytic hydrogenation of supercritical carbon dioxide [J]. Nature, 1994, 368 (6468), 231～233

[16] Whited M T, Grubbs R H. Oxygen-atom transfer from carbon dioxide to a fischer carbene at (PNP) Ir [J]. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130 (18): 5874～5875

[17] Kagan H B. Frontiers in lanthanide chemistry [J]. Chem. Rev., 2002, 102 (6): 1805～1806

[18] Barnea E, Eisen M S. Organoactinides in catalysis [J]. Coord. Chem. Rev., 2006, 250 (7～8): 855～899

[19] Castro-Rodriguez I, Nakai H, Zakharov L N, et al. A linear, O-coordinated η^1-CO_2 bound to uranium [J]. Science, 2004, 305 (5961): 1757～1759

[20] Castro-Rodriguez I, Meyer K. Carbon dioxide reduction and carbon monoxide activation employing a reactive uranium (III) Complex [J]. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127 (32): 11242～11243

撰稿人：龚流柱　王中夏

中国科学技术大学化学系，gonglz@ustc.edu.cn

串联反应及多组分反应

Domino Reactions and Multicomponent Reactions

多年来，提高合成效率（synthetic efficiency）一直是有机合成化学的一项中心任务。合成效率不仅体现在化学反应本身，而且还体现在反应过程中。衡量反应效率的指标通常包括原子经济性（用原子利用率来表示）、选择性（包括化学选择性、区域选择性和立体选择性等），而衡量反应过程效率的指标则包括键形成经济性［用键形成效率（bond forming efficiency，BFE）来表示］和环境因素（包括三废、安全、自然资源等）。键形成效率是指一步操作所形成的共价键的数目。人们早就对原子经济性、选择性有了充分的认识和广泛重视，但键形成经济性这一新概念是近 10 年才提出来并得到重视的[1]。

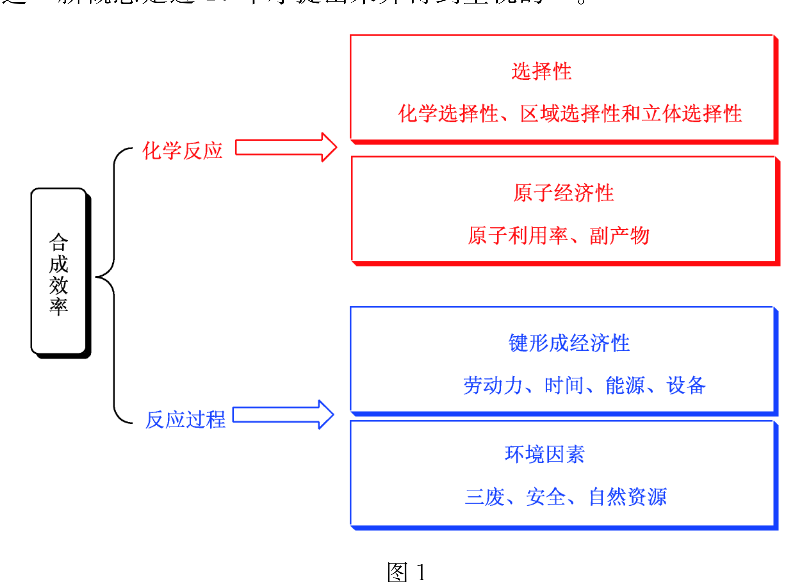


图 1

从反应过程的经济性考虑，串联反应（cascade，tandem or domino reactions）和基于串联过程的多组分反应（multicomponent reactions，MRC）是最理想的合成策略[2~8]。经典的 Biginelli 反应、Mannich 反应和 Ugi 反应等就属于这样的多组分串联反应。

Biginelli 反应：

Mannich 反应：

Ugi 反应：

与传统的多步合成方法相比，串联反应和多组分反应的主要特点是：①一步操作完成多个反应，形成多个共价键（BFE 很高），而不用分离中间体和改变反应条件；②允许在缩短合成步骤的同时使废物的产生以及劳动力的付出减少到最小，是一种高效、“绿色”的合成策略；③能够用简单易得的原料快速构建结构多样性和复杂性。鉴于上述特点，串联反应和多组分反应在天然产物全合成[9,10]、高通量合成[11]、制药工业等领域非常有用，因而越来越受到人们的关注，已成为有机合成化学的前沿和热点领域之一[2~8]。在此领域，以下几个难点或关键问题成为未来研究的方向：

（1）如何对串联反应和多组分反应进行立体选择性控制？

串联过程往往能够一步形成一个或多个手性中心，对串联反应和多组分反应进行立体选择性控制体现了反应过程和反应本身的高效率，因而是非常有意义和具有挑战性的[6~8]。在此领域，最近已有一些很好的结果发表，通过“亚铵-烯胺活化（iminium-enamine activation）”机理设计的胺催化不对称串联反应就是较为成功的例子[12]：

例如，脯氨酸衍生物催化的不对称 Michael/Morita-Baylis-Hillman 反应获得了高的非对映选择性（dr 值达到 16∶1）和对映选择性（ee 值达到 98%）[13]：

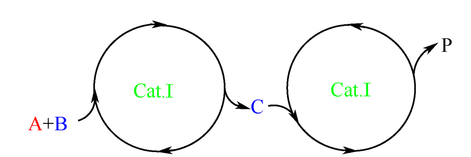
Michael Addition

Morita-Baylis-Hillman Reaction

目前，不对称串联反应和多组分反应已成为一个新前沿领域。在此领域对映选择性和有机小分子催化的不对称串联反应和多组分反应特别受到人们的关注[8,12]。

（2）如何合理设计新的串联反应和多组分反应？

迄今为止，意外发现仍是发现串联反应和多组分反应的主要途径。那么，我们能否合理地设计一个串联过程并得到预期产物？最近的研究表明，这是发展串联反应和多组分反应的有效途径，而且以后将成为重要途径。在此方面，最受关注的领域之一是用一种催化剂实现“协同串联催化（concurrent tandem catalysis，CTC）”[2]。这种协同串联催化过程的原理示意图如下：



例如，在钯催化下，邻溴苯硫酚与伯胺和邻溴碘苯的三组分反应一步形成一个C—S 键和两个 C—N 键，涉及三个催化循环过程[14]：

$[Pd_2dba_3]$/dppf

此外，上述脯氨酸衍生物催化的不对称 Michael/Morita-Baylis-Hillman 反应也属于这类串联反应[13]。

（3）哪些新技术能用于发展新的串联反应和多组分反应？

使用传统的圆底烧瓶研究新反应，有机合成化学家不得不花费很多时间、精力和物质（药品、试剂、溶剂等）去发现反应、优化反应、寻找理想反应条件、研究反应机理。尽管一些实验室配备了自动或半自动的合成装置（如组合合成仪、平行合成仪、微波反应仪等），但仍需要花费较多的时间和物资。那么，能否多快好省即高效率地发展新反应呢？这将在很大程度上取决于新技术的应用。

近年来发展起来的以微流控反应器（microfluidic reactors）为基础的新技术有望为新反应的研究带来机会[15～17]。与常规化学反应器相比，微流控反应器具

有以下特点：①微通道狭小（一般为几十到几百微米），反应物间的扩散距离大大缩短，传质速度极快；②微通道内比表面积极大，传热效率极高；③反应条件很容易控制，副反应较少；④原料、试剂用量甚微，而且反应过程中产生的环境污染物也极少；⑤反应进程可直接用近代分析仪器在线监测；⑥催化剂可固定在微通道中而得到高比表面积的催化床，从而提高催化效率；⑦由微传感器、微热交换器、微混合器、微分离器、微反应器、微流动装置等可组成集成化系统，形成高通量的微反应器集成与平行合成装置。微流控反应器在不久的将来可望取代圆底烧瓶而成为有机合成化学家的重要工具[15]。微流控反应器不仅能用于液-液均相反应，而且还能成功地用于不互溶的液-液两相反应和多相催化反应。使用微流控反应器，许多有机反应变得更快、更安全、更清洁。利用这种技术不仅能够实现反应条件的高通量筛选和反应变量的精确控制，而且试剂用量大大减少，安全系数大大增加，从而极大地提高了有机合成化学家的工作效率，同时大大减少了对环境的污染和对人体健康的影响。因此，用这种新技术发展新的多组分串联反应将是一项非常有意义的研究课题。

参 考 文 献

[1] von Wangelin A J，Neumann H，Gordes D，et al. Multicomponent coupling reactions for organic synthesis：chemoselective reactions with amide-aldehyde mixtures. Chem. Eur. J.，2003，9：4286～4294

[2] Wasilke J C，Obrey S J，Baker R T，et al. Concurrent tandem catalysis. Chem. Rev.，2005，105：1001～1020

[3] de Meijere A，von Zezschwitz P，Brase S. The virtue of palladium-catalyzed domino reactions-diverse oligocyclizations of acyclic 2-bromoenynes and 2-bromoenediynes. Acc. Chem. Res.，2005，38：413～422

[4] Tietze L F，Brasche G，Gericke K M. Domino reactions in organic synthesis. Weinheim：Wiley-VCH，2006

[5] Zhu J，Bienaymé H. Multicomponent reactions. Weinheim：Wiley-VCH，2005

[6] Enders D，Grondal C，Hüttl M R M. Asymmetric organocatalytic domino reactions. Angew. Chem. Int. Ed.，2007，46：1570～1581

[7] Huang Y，Walji A M，Larsen C H，et al. Enantioselective organo-cascade catalysis. J. Am. Chem. Soc.，2005，127：15 051～15 053

[8] Ramón D J，Yus M. Asymmetric multicomponent reactions（AMCR）：the new frontier. Angew. Chem. Int. Ed.，2005，44：1602～1634

[9] Nicolaou K C，Edmonds D J，Bulger P G. Cascade reactions in total synthesis. Angew. Chem. Int. Ed.，2006，45：7134～7186

[10] Fillion E，Fishlock D. Total synthesis of（±）-taiwaniaquinol B via a domino intramolecular Friedel-Crafts acylation/carbonyl α-*tert*-alkylation reaction. J. Am. Chem. Soc.，

2005, 127: 13 144～13 145

[11] Varga L, Nagy T, Dorman G, et al. Solution-phase parallel synthesis of a pyridinium pyrazol-3-olate inner salt library using a three-component reaction. J. Comb. Chem., 2006, 8: 338～343

[12] Enders D, Grondal C, Hüttl M R M. Asymmetric organocatalytic domino reasctions. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46: 1570～1581

[13] Cabrera S, Alemán J, Bolze P, et al. An unexpected organocatalytic asymmetric tandem Michael/Morita-Baylis-Hillman reaction. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47: 112～125

[14] Dahl T, Tornøe C W, Bang-Andersen B, et al. Palladium-catalyzed three-component approach to promazine with formation of one carbon-sulfur and two carbon-nitrogen bonds. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47: 1726～1728

[15] Geyer K, Codée J D C, Seeberger P H. Microreactors as tools for synthetic chemists-the chemists'round-bottomed flask of the 21th century. Chem. Eur. J., 2006, 12: 8434～8442

[16] Audrain H. Positron emission tomography (PET) and microfluidic devices: a breakthrough on the microscale? Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46: 1772～1776

[17] Jühnisch K, Hessel V, Löwe H, et al. Chemistry in microstructured reactors. Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43: 406～446

撰稿人：王彦广

浙江大学化学系，orgwyg@zju.edu.cn

多样性导向的有机合成

Diversity Oriented Organic Synthesis

多样性导向的有机合成是以合成结构多样化的复杂小分子化合物库为目标的合成策略和方法，是近几年来有机合成化学中出现的一个新方向[1]。多样性导向合成以追求产物分子结构多样性最大化的非定向库为目标，其目的是有效地合成可用于干扰与疾病相关的生物学过程的小分子化合物库。

20 世纪 90 年代，有机合成化学经历了迅速的发展。以制备潜在活性化合物库为目的的组合化学合成成为创新药物研究中的重要手段。组合化学以其高效和快速的特点为制备药物活性化合物和优化先导化合物提供了技术支持，也为科学研究领域带来了突破性的思维[2]。正是因为组合化学技术的兴起和发展，以及生命科学领域的重大研究进展引发了化学生物学学科的创立。化学生物学运用化学手段研究生命过程的调控，具体地说是采用小分子探针来实现生命过程的调控，它把有机合成化学家推向了研究生命问题的前沿[3]。随之发展起来的化学遗传学运用小分子干扰和改变蛋白质的功能，从而实现用化学手段去改变生命过程，发现治疗疾病的药物。多样性导向合成技术正是在组合化学技术的基础上，为适应化学遗传学研究的需要而出现的新合成策略和技术。

多样性导向合成是有机合成化学发展和演变的必然结果。自从 1928 年 Wöhler 在实验室里合成尿素起，有机合成化学在创新药物研究开发需求的驱使下经历了以天然产物分子为目标的全合成到以合成复杂手性天然分子为目标的不对称合成方法的研究、以合成筛选药物活性化合物和追求分子数目为目标的组合化学合成、追求更大“化学空间”的多样性导向合成的发展过程。多样性导向合成迅速成为化学、生物学和药物化学等学科中重要和有活力的研究领域之一。

多样性导向有机合成是化学遗传学研究的必要工具。化学遗传学研究的终极目标是发现调控任意一个生命过程或基因产物的专一性小分子。从化学的角度看，化学遗传学主要面临两个方面的挑战：一是合成目标分子的来源，二是调控分子的选择性。到目前为止，只有 324 个确认的生物学靶点有已经批准上市的药物与之对应[4]。根据估算，百分之十的人类基因组（2500）对应的蛋白质会与类药性化合物相作用[5]。然而，目前只有其中大约一千个拥有化学调节剂[6]。由此可见，我们还需要找到大量的专门用来干扰蛋白功能的小分子。这些小分子可以来源于自然界、组合化学合成，或多样性导向合成。用化学方法调控生命过程的

另一重大挑战是选择性。很多生物靶点，例如蛋白激酶、水解酶和磷酸化酶等，都是以同源家族的形式存在的，家族成员之间差异很小，因此化学调节剂的选择性尤其重要。选择性来自分子的多样性。多样性合成是探测化学空间的有效工具，从多样化的起点更有可能获得高选择性的分子架构。

化学空间是衡量化合物库多样性的重要标准。多样性导向合成的目标是占据化学空间。大的化学空间增加其与生物学空间重合的机会，从而提高发现活性化合物的机会。衡量化学空间的标准是分子库中成员的结构多样性。

多样性导向合成的目标是合成可以同时占据很大化学空间的分子库，用来寻找调控生命过程的小分子探针或控制疾病的药物。因此，从策略上讲，它要解决两个方面的问题：一是如何从天文数字的类药性分子中选择合成目标[7]，二是怎样合成目标分子。与传统的目标导向合成相比，多样性导向合成要求建立一种正向的、平行分流的从简单起始物同时获得多个结构各异的产物分子的方法。目标导向性合成是针对化学空间中的某一点（全合成）或一个小的区域（定向库），而多样化合成针对的是多样性的、非定向的和具有生物活性的化学空间。与目标导向合成一样，它需要高效、高产率和高立体选择性的化学反应来完成。

一个成功的多样性导向合成策略必须考虑三个方面的多样化要素：取代基位置、立体化学和分子骨架的多样化。取代位置多样化可以通过合成砌块的组合变换来完成，立体化学多样性通过应用立体控制的化学反应来实现，而最关键和最具挑战性的是如何从同一个起始物产生出多个分子骨架。

多样性导向合成的一个有效方法是基于“特权分子骨架”的合成策略。这一合成策略也被称为合理化多样性导向合成，其基础是与天然产物或抑制生物活性分子相似的分子骨架更有可能拥有生物活性，从而提高发现药物先导化合物的概率[8]。作为这一设计方法的延伸，以生物活性为导向的设计策略取得了很大的进展和成功，其核心是应用了蛋白质相似区域结构和天然产物结构分类的概念[9]。针对特定的蛋白靶点而言，无论是基于“特权分子骨架”还是以生物活性为导向的合成策略都有很好的优势和实用性。另一个常用的合成策略是从简单的起始物出发，通过建立结点的方法构建新的分子骨架，增加分子的复杂性[10]。分子骨架的多样性通常是从一个起始物与多个试剂反应或用不同的起始物在相同的反应条件下生成一系列不同的分子骨架。

综上所述，多样性导向有机合成作为一个新兴的合成策略已经被有效地用于制备结构多样性的小分子库，从而成功地发现生命过程的调节剂。随着化学生物学和化学遗传学研究的不断深入，对类药性分子的化学空间即多样性小分子库的需求将不断增加。多样性导向合成方法的研究及多样性分子库的构建不仅是摆在有机合成化学家面前的一项富有挑战性的工作，同时也给生命科学领域的研究提供了重要的手段。

参 考 文 献

[1] Schreiber S L. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. Science，2000，287：1964

[2] 柏旭. 组合化学——合成化学领域的一次革命. 化学通报 2001，762

[3] Schreiber S L. The small-molecule approach to biology Chemical genetics and diversity-oriented organic synthesis make possible the systematic exploration of biology. C&E News，2003，81：51

[4] Overington J P，Al-Lazikani B，Hopkins A L. How many drug targets are there? Nat. Rev. Drug Discovery，2006，5：993

[5] Hopkins A L，Groom C R. The druggable genome. Nat. Rev. Drug Discovery，2002，1：727

[6] Lipinski C，Hopkins A. Navigating chemical space for biology and medicine. Nature，2004，432：855

[7] Spring D R. Diversity-oriented synthesis：a challenge for synthetic chemists. Org. Biomol. Chem.，2003，1：3867

[8] Tan D S. Diversity-oriented synthesis：exploring the intersections between chemistry and biology. Nat. Chem. Biol.，2005，1：74

[9] Nören-Müller A，et al. Discovery of protein phosphatase inhibitor classes by biology-oriented synthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA，2006，103：10 606

[10] Burke M D，Schreiber S L. A planning strategy for diversity-oriented synthesis. Angew. Chem. Int. Ed.，2004，43：46

撰稿人：柏　旭

吉林大学药学院，xbai@jlu.edu.cn

手性起源

Origin of Chirality

人的左、右手互为实物与镜像，但彼此不能重合，手的这种特征在其他物质中也广泛存在，人们因此将一种物质不能与其镜像重合的特征称为手性（chirality，来自希腊文 cheir，手）。

手性是自然界的基本属性。许多有机化合物由于相连的原子或基团的空间排列不同，会形成两种分子结构。从分子的组成形状来看，像是镜子里和镜子外的物体那样，看上去互为镜像。由于这些分子具有三维结构，它们不管怎样旋转都不会重合，正如左手和右手的成镜像关系，所以又叫手性分子，互为镜像与实物关系的两个分子互为对映异构体（简称对映体）。如图 1 所示，它们分别代表两种立体结构不同的乳酸分子，这两种乳酸分子都具有手性，且为一对对映异构体。它们具有相同的熔点、沸点、偶极矩、折射率、相对密度和在一般溶剂中的溶解度，也具有相同的光谱性质。与非手性试剂作用时，其化学性质也一样。但对映体在立体结构上的差异，在物理性质上有所不同，反映在具有不同的旋光性，即对偏振光的作用不同。凡是手性分子，都具有旋光性，而非手性分子都没有旋光性。而且它们的旋光能力是相同的，所不同的是两者的旋光方向相反。

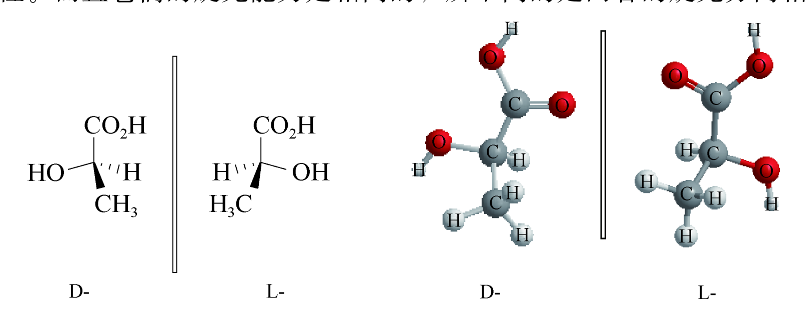


图 1　D-型和 L-型的乳酸分子结构

手性是生命过程的基本特征，构成生命体的有机分子绝大多数都是手性分子，并且几乎都以两种异构体中的一种形式存在[1]。例如，在自然界中氨基酸有 L 和 D 两种对映异构体，而组成蛋白质的 α-氨基酸却几乎都是 L-型（少数低级病毒有 D-型）；天然糖有 D-型和 L-型两种构型，但核糖核酸（RNA）和脱氧核糖核酸（DNA）中的核糖却全都是 D-型糖，蛋白质和核酸的这一特性称为分子

的手性均一性。生命起源中的生物分子手性均一性——对称性破缺，是生命科学中的长期未解之谜。为什么会存在这种破缺（手性均一性）？即分子手性的起源是什么？左右对称性的破缺是怎样开始的？是生命物质产生之初即存在破缺，还是起源于生命之前？由于在实验室条件下，分子的两种构型具有相同的稳定性，因此，如果没有手性外源的引入，任何化学反应产生的两种构型的概率都是相等的。这也是为什么生物手性均一性起源问题是一直未解决的重要科学难题之一[2]。所以，对手性起源问题的探索是涉及物理、化学、生物化学和地理形态学等交叉领域的基本学科难题[3]。

和其他一些有关生命的问题一样，关于手性起源的理论从总体上可分为两类：生命学说和非生命学说。生命学说认为“没有生命就没有手性”，手性选择和手性均一性是生命进化的必然结果。也就是说手性分子的产生是在生命起源的过程中或其稍后阶段，其代表观点为活力论。Wald 认为生命体为高度不对称的组织体，在这种组织体中，不对称分子完全是由有立体选择性的酶反应产生的，不经由活体是不可能合成不对称分子的。然而，1988 年，Goldanskii 和 Kuzmin 通过分子模型证明：多聚核苷酸完全的手性均一性是形成互补双螺旋结构的必要条件。Joice 等发现在模拟介导的核苷酸寡聚过程中，加入手性不纯的单体强烈抑制互补链的装配。因为如果没有早已存在的均一手性，生命的自我复制就不会发生[4]。因此，生命学说大受怀疑。所以从上述实验可得出结论：无论是地球还是宇宙空间的均一手性都只能起源于生命之前，这也就很好地支持了非生命学说。

非生命学说认为，分子手性均一性发生在生命起源之前[5]。可分为两类理论：

（1）随机理论　该理论认为分子水平上对称性破缺的过程具有随机性，产生 D-型或 L-型过剩的概率是相等的。如液固相化学反应导致光学活性。包括泥土表面理论、不对称晶体石英引起光学活性和消旋体立体选择性结晶[6]。泥土作用中最有意义的是选择吸附与聚合，包括对蛋白质与非蛋白质氨基酸的选择，还包括对 L、D-型氨基酸的选择。泥土对 L、D-型的选择吸附，可能是因为泥土表面有不对称中心。Bailey 认为高岭土层间位移和空的八面体晶格，会使高岭土每层都有手性。然而，迄今为止还未发现泥土是手性的，只是实验上说明某些泥土对不同构型氨基酸的选择。关于立体选择性结晶，有自发选择结晶和外加晶种结晶两类。自发选择结晶即消旋体从过饱和溶液中，由于某种因素，自然生长出有光学活性的晶种，从而导致一种对映体结晶。如果向消旋体的过饱和溶液中加入同一种对映体结晶，或其他光活性化合物的一种对映体，都会发生选择结晶。以上两种结晶方式在原始地球条件下都是可能存在的。一般认为生命起源于海洋，在生命诞生之前，原始地球预生物合成产生了有机物。在某些浅的海水区域中，当

水蒸发后有机物进行了结晶。在结晶过程中，由于某种原因或偶然地存在手性无机物，会进行选择性结晶。显然，这些理论都无法解释为什么选择结晶出的氨基酸全都是 L-型，而核糖全是 D-型。总之，随机理论的缺陷不能说明手性在全球的均一性。

（2）确定性理论　该理论基于自身具有手性性质的物理作用力。当这种物理作用力与消旋或潜手性的有机底物作用时，通过绝对的不对称合成或降解过程产生手性分子。其主要理论有圆振光（CPL）引起光学活性和宇称不守恒（PNC）导致光学活性。CPL 理论认为[7]光线受空气中微小尘埃或分子的影响，发生散射，部分散射光变成平面偏振光，由于受地磁场影响反射，可使其部分变为富含右圆偏振的圆偏振光。圆偏振光是有手性的自然力，有可能与手性或潜手性分子形成立体选择性相互作用（光合成或光分解）。例如，玻纳提出，新星残体中子星释放出含圆偏振光的辐射，这是一种顺（或逆）时针螺旋的电磁波，它可能造成宇宙中有机分子的一种对映体过剩。格林伯格进一步指出彗星是由含有机物的星际尘埃组成，并且实现了在实验室模拟中子星圆偏振光获得手性色氨酸。近几年，基于 CPL 理论，不对称光化学已经成为不对称合成领域一个新的研究热点。即利用 CPL 诱导，从无光学活性前体合成光学活性产物或者对一对对映体中的一个异构体优先破坏作用来获得对映体富集。

宇称是基本粒子物理的关键性概念之一。1956 年，李政道和杨振宁提出了弱相互作用中宇称不守恒假说[8]。弱相互作用中的宇称不守恒为研究生命起源和手性起源提供了一种新的思路，即宇称不守恒导致光学活性。基于弱相互作用有两种不同效应，有两种假设的机理，即利用 β 衰变所产生电子的径向偏振来进行解释的 Vester-Ulbricht 机理和基于电磁相互作用不对称提出的 Yamataga 机理。Vester-Ulbricht 假设认为 β 衰变产生左旋极化电子，极化电子进入物质内部又产生圆偏振韧致辐射，径向极化电子和圆偏振韧致辐射可以导致底物分子立体选择性光合成或光分解，从而产生手性产物（图 2）。

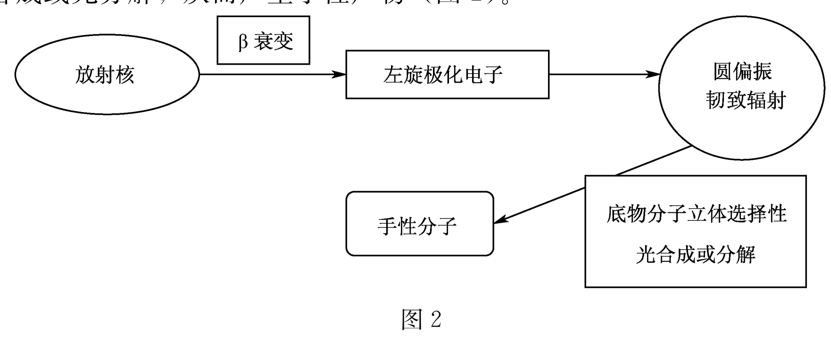


图 2

宇称不守恒影响到对映体的内在性质，造成对映体间有微小的能量差——宇

称破缺能量差（PVED）。由于电磁作用使其分子波函数稍有不同，导致 L-型和 D-型在能量上有微小差别。实际计算表明，L-型氨基酸和 D-型糖的能量的确比它们相应的对映体的能量低，但是它们的能量差别如此之小以至于不会对化学性质造成影响。当然，如果存在一定的物理机制，则在长时间的演化过程中使微弱的 PVED 效应放大到足以使某一分子构型占优势[9]。

为了解释生物手性均一性，人们进行了大量的理论和实验研究。关于分子手性破缺具有里程碑意义的实验是日本科学家 Soai 等最先发现[10]。他们发现嘧啶-3-醛与异丙基锌反应的产物醇能够作为不对称催化剂催化该反应（图 3）。进一步的实验表明，即使加入很少的手性分子，经过不对称自催化放大机制，都能导致很好的产物选择性。这一实验也为人们进一步研究手性起源和高对映选择性有机分子的关系提供了模型。近年来，国内外许多研究组发现，一些没有手性分子参与（或没有外源手性场）的化学反应、自组装等过程也会产生手性结果，但是这些实验目前还缺少完整的理论解释。

图 3　不对称自催化

虽然对手性起源问题进行了大量研究，提出了多种理论，但是没有一种理论得到公认。手性起源问题是由生命小分子合成大分子的主要障碍之一，是生命起源研究亟待解决的难题。目前，对于手性起源的研究已经远远超越了生命起源的范畴。因为涉及生命体系的“对称性破缺”，越来越多的物理学家、化学家及生物化学家等投入对手性起源问题的研究。尽管如此，在 Louis Pasteur 发现分子不对称 150 多年以后的今天，这个问题仍然是一个谜。对手性起源的研究不仅有利于深入了解自然的奥秘，揭示生命起源，推动自然科学的发展，并无疑对人类的思想史及文明史产生重要影响。

参 考 文 献

[1] (a) Siegel J S. Shattered Mirrors. Nature，2002，419：346～347；(b) Chyba C F. Single-handed cooperation. Nature，2001，409：777～778；(c) Chyba C F. A left-handed Solar System? Nature，1997，389：234～235

[2] (a) Avetisov V，Goldanskii V. Mirror symmetry breaking at the molecular level. Proc. Natl. Acad. Sci. USA，1996，93：11 435～11 442；(b) Blackmond D G. Asymmetric au-

tocatalysis and its implications for the origin of homochirality. Proc. Natl. Acad. Sci. USA，2004，101：5732～5736

[3] (a) Bailey J. Chirality and the origin of life. Acta Astronautica，2000，46：627～631；(b) Cline D B. Physical origin of homochirality in life. New York：American Institute of Physics，1996

[4] 王文清. 生命的化学进化. 北京：原子能出版社，1994

[5] (a) Fitz D，Reiner H，Plankensteiner K，et al. Possible origins of biohomochirality. Current Chemical Biology，2007，1：41～52；(b) Goodman G，Gershwin M E. Exp. Bio. Med.，2006，231：1587～1592

[6] (a) Avalos M，Babiano R，Cintas P，et al. Symmetry breaking by spontaneous crystallization-is it the most plausible source of terrestrial handedness we have long been looking for? -A reappraisal. Orig. Life Evol. Bioph.，2004，34：391～405；(b) Kostyanovsky R G，Kostyanovsky V R，Kadorkina G K，et al. Resolution of racemates with achiral reagents. Mendeleev. Comm.，2000，10：83～84；(c) Welch C J. Formation of highly enantioenriched microenvironments by stochastic sorting of conglomerate crystals：a plausible mechanism for generation of enantioenrichment on the prebiotic earth. Chirality 2001，13：425～427

[7] (a) Inoue Y. Asymmetric photochemical reactions in solution. Chem. Rev.，1992，92：741～770；(b) Flores J J，Bonner W A，Massey G A. Asymmetric photolysis of (*RS*)-Leucine with circularly polarized ultraviolet light. J. Am. Chem. Soc.，1977，99：3622～3625；(c) Bailey J，Chrysostomou A，Hough J H，et al. Circular polarization in star-formation regions：implications for biomolecular homochirality. Science，1998，281：672～674；(d) Inoue Y，Ramamurthy V. Chiral photochemistry. New York：Dekker，2004；(e) Bauer A，Westkamper F，Grimme S，et al. Nature，2005，436：1139

[8] (a) Lee T D，Yang C N. Question of parity conservation in weak interactions. Phys. Rev.，1956，104：254～258；(b) Vester F，Ulbricht T L V，Krauch II. Optical activity and parity violation in β-decay. Naturwissenschaften，1959，46：68；(c) Ulbricht T L V，Vester F. Attempts to induce optical activity with polarized β-radiation. Tetrahedron，1962，18：629～637

[9] (a) Quack M. How important is parity violation for molecular and biomolecular chirality? Angew. Chem. Int. Ed.，2002，41：4618～4630；(b) Kondepudi D K，Nelson G. W. Weak neutral currents and the origin of biomolecular chirality. Nature，1985，314：438～441

[10] Soai K，Kawasaki T. Discovery of asymmetric autocatalysis with amplification of chirality and its implication in chiral homogeneity of biomolecules. Chirality，2006，18：469～478

撰稿人：肖文精　陈加荣

华中师范大学化学学院，wxiao@mail.ccnu.edu.cn

手 性 催 化

Asymmetric Catalysis

手性即不对称性，是自然界的本质属性之一。21世纪的今天，人们已经认识到手性化合物在医药、农药、食品添加剂、香料、昆虫激素、信息素以及功能材料等方面都具有重要的作用，对手性化合物的需求也日益增大。

手性催化是用少量手性催化剂将大量潜手性底物转化为具有特定构型的光学活性产物的反应过程。在所有获取手性化合物的方法中，只有手性催化实现了手性增值。它具有很高的原子经济性，而且在反应的可操作性和易于大规模生产等方面也有明显的优越性。手性催化合成具有广阔的应用前景。

根据所用手性催化剂的不同，手性催化可分为酶催化、手性金属络合物催化和手性有机小分子催化三种形式。其中手性金属络合物催化的反应具有催化剂结构可调控性强、催化效率高、选择性好、应用范围广等特点，一直是手性催化研究的重点，也是目前工业上应用较广的方法。手性金属络合物催化反应的缺点是催化剂对水和空气较为敏感、金属（特别是重金属）有时会残留在产物中。酶催化（包括微生物催化）反应的特点是选择性高、反应条件温和以及对环境友好等，很早就在工业上得到了应用。酶催化反应的缺点是酶的种类有限、结构改造困难、反应类型和反应底物范围不够广泛。近年来，手性有机小分子催化由于催化剂易得并且避免了手性金属络合物催化反应中的金属残留问题等特点受到了广泛的重视，成为手性催化领域新的研究热点。

虽然在过去几十年里手性催化研究取得了可喜的进展，一些手性催化合成反应已经在工业生产中得到了应用，2001年度诺贝尔化学奖也授予了手性催化领域的三位化学家，但是手性催化研究目前还存在很多难题，其中最主要的难题是大多数手性催化剂的选择性和催化效率不够高，达不到工业生产的要求。针对这一状况，科学家们正在从多个方面展开研究。

（1）寻找高选择性的手性催化剂　科学家们发挥丰富的想像力和创造力，从催化剂的骨架结构、配位原子、对称性等多方面入手，设计合成出了种类繁多的手性催化剂，有些手性催化剂已经在一些不对称合成反应中表现出很高的对映选择性。但是，大多数不对称合成反应还缺少高选择性的手性催化剂。例如烯烃氢甲酰化反应、饱和C—H键的直接氧化反应、烯烃氢氨化反应等工业上非常重要的合成反应目前都还没有高选择性的催化剂。因此，发展更多高效手性催化剂，满足各种

不对称合成反应的多元化需求，将是手性催化研究领域面临的长期挑战。另一方面，目前已经发展的有效手性催化剂通常只是对一个反应、甚至一个反应中的几个底物才具有较高的对映选择性。针对这一难题，科学家们正试图寻找适用于多个反应和不同反应底物的所谓“优势手性催化剂”（privileged chiral catalysts），并且已经取得了一些进展。图1列出了几种比较公认的优势手性催化剂。

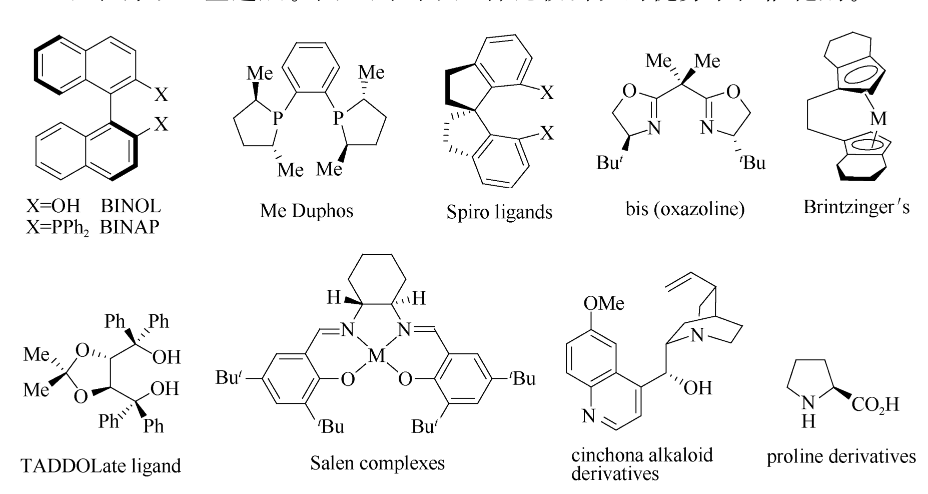


图1　优势手性催化剂

（2）提高手性催化剂的催化效率　手性催化剂的效率可以用催化剂的转化数（TON，单位催化剂转化的底物量）和转化频率（TOF，单位时间的转化数）来评价。这两个指标越高，手性催化剂的效率越高。目前大多数不对称合成反应中的手性催化剂用量都在1%（摩尔百分比）（TON = 100）左右，远远没有达到工业生产的要求（工业上一般要求 TON > 10 000）。通过科学家们的努力，目前已经发展出了几个非常高效的手性催化剂。例如日本科学家 Noyori 等发展的手性钌-双磷-双胺络合物催化剂在苯乙酮的不对称氢化反应中 TON 达到 2 400 000。另一个例子是 Novartis 公司的科学家们用铱-双磷络合物催化剂在手性农药“金都尔”（metolachlor）的合成中 TON 达到 1 000 000，TOF 达到 30 000/h。这样的例子虽然极少，但是已经让我们看到了希望。

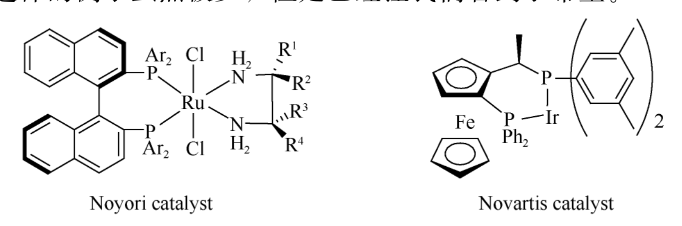


图2　Noyori 催化剂和 Novartis 催化剂

（3）手性催化剂的回收和重复利用　由于手性催化剂通常需要多步合成，价格较贵，而且大多数不对称合成反应中的催化剂转化数达不到工业生产的要求，所以研究手性催化剂的回收和重复使用方法就显得十分必要。在过去几十年里，科学家们已经发展了多种回收手性催化剂的策略，其中最常用的方法是将手性催化剂负载于一个有机或无机的载体上，进行非均相反应。负载化以后的手性催化剂确实容易回收和重复使用，但是，负载催化剂一般需要复杂的衍生化步骤，这会进一步增加催化剂成本。而且在大多数情况下，经过负载化以后，催化剂的选择性和催化效率都有显著下降。因此，发展手性催化剂的简易回收和再生方法、以及提高负载催化剂的选择性和催化效率是目前面临的一个挑战。

如上所述，科学家们已经在手性催化研究方面取得了很大进展，设计合成了大量的手性催化剂，发展了许多不对称催化合成反应。但是，至今手性催化剂的设计基本上还是依赖于经验和尝试，没有相关的理论指导。因此，深入认识手性催化剂的结构和不对称诱导性能之间的关系，建立起一套完善的理论，指导手性催化剂的设计合成将是一个极具诱惑力的挑战，它和手性催化剂的选择性和催化效率一样是我们今后需要攻克的难题。

参 考 文 献

[1] Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H. Comprehensive asymmetric catalysis. Berlin: Springer, 1999

[2] Soai K, Shibata T, Sato I. Enantioselective automultiplication of chiral molecules by asymmetric autocatalysis. Acc. Chem. Res., 2000, 33: 382～390

[3] Noyori R, Ohkuma T. Asymmetric catalysis by architectural and functional molecular engineering: practical chemo-and stereoselective hydrogenation of ketones. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40: 40～73

[4] Fan Q H, Li Y M, Chan A S C. Recoverable catalysts for asymmetric organic synthesis. Chem. Rev., 2002, 102: 3385～3466

[5] Movassaghi M, Jacobsen E N. The simplest "enzyme". Science, 2002, 298: 1904～1905

[6] Blaser H U. The chiral switch of (*S*) -Metolachlor: a personal account of an industrial odyssey in asymmetric catalysis. Adv. Synth. Catal., 2002, 344: 17～31

[7] Yoon T P, Jacobsen E N. Privileged chiral catalysts. Science, 2003, 299: 1691～1693

[8] Blaser H U, Schmidt E. Asymmetric catalysis on industrial scale: challenges, approaches and solutions. Weinheim: Wiley-VCH, 2004

撰稿人：周其林

南开大学元素有机化学研究所，qlzhou@nankai.edu.cn

活性天然产物的高效合成

Concise Synthesis of Biologically Active Natural Products

20世纪，有机合成化学取得了辉煌的成就，化学家们用他们的智慧证明了任何复杂的天然产物分子都可以在实验室内被合成出来，其中银杏内酯B（ginkgolide B）、calicheamicin、紫杉醇（taxol）、胞变霉素（cytovaricin）等至今仍然是天然产物全合成领域颇具代表性的分子。这些复杂绝妙的合成设计充分展示了有机合成的艺术魅力[1]。

天然产物骨架的复杂性和丰富的官能团化赋予了天然产物类化合物独有的生物学活性，因此天然产物作为药物研究的先导化合物有其无法替代的独特性质，比如，生物碱（如士的宁）、萜类（如紫杉醇）、聚酮［如红霉素（erythromycin）］、利福霉素（rifamycin）、环肽（如万古霉素、环孢霉素A），这些与人类进化过程共存的天然产物拯救了无数生命。因此，对它们的进一步构效关系的研究仍然代表当今药物研究的主流方向之一。

众所周知，随着人类生存环境的不断变迁，人类开始面临着各种新的疾病和传染病的威胁[2]，如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）和耐万古霉素肠球菌（VRE）等耐药菌[3]，以及新近发现的H5N1禽流感病毒[4]给人类的生存带来巨大的威胁。寻找有效的预防和治疗药物[5]，是保障人类社会可持续发展的关键因素之一。

因此，今天化学家们所面临的挑战不仅是提高合成化学艺术本身的地位，而且是如何利用合成手段来制备那些具有生物功能，可用于治疗危害人类健康的重大疾病的药物。同时，天然产物合成化学被赋予了新的使命，其研究重心开始从“合成单一天然产物”转移到“合成结构多样性的类天然产物”的导向性应用科学，展示出天然产物合成化学以追求合成“结构多样性的类天然产物”为目标的新境界。

在众多的新近分离得到的活性天然产物中，guanacastepenes[6]类化合物备受人们的关注。该类化合物最初是由康奈尔大学的Clardy于2000年从哥斯达黎加的真菌（CR115）中分离得到，并且具有抗MRSA和VRE等耐药菌的活性，但该类天然产物与血红蛋白也有作用。因此，该类化合物不能直接作为抗生素。如何区分该类天然产物的抗菌活性和干扰人体的血红蛋白的功能是开发guanacastepenes类抗生素的关键。

guanacastepene A　guanacastepene B　guanacastepene C　guanacastepene E

guanacastepene F　guanacastepene G　guanacastepene H　guanacastepene I

guanacastepene K　guanacastepene M　guanacastepene N　guanacastepene O

图1　天然产物 guanacastepenes

从结构来看，guanacastepenes 分子具有一个由醛、酮和两个不饱和双键构成的超共轭体系，以及两个手性季碳，且 A 环有三个连续的手性中心。在室温的条件下，尽管该分子有 22 个碳，但它的碳谱却只有 13 个碳信号。这表明该分子的分子骨架处在快速的变换中。在−50℃的条件下，该分子的碳谱清楚地分为两组信号，比例为 2∶3。表明该分子在室温的条件下是处在两个构象的平衡中。

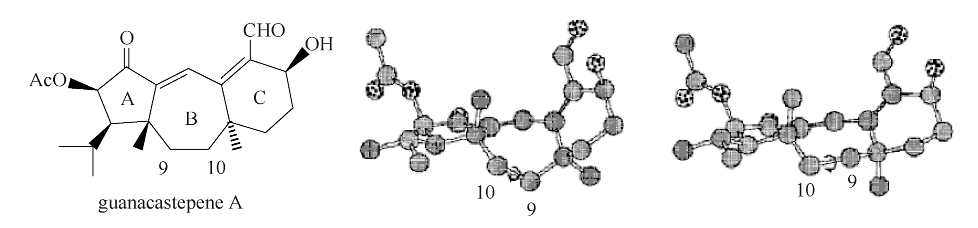


图2　guanacastepene A 存在的两种构象

由于该类分子具有两种不同的构象，我们推测该类分子的双构象现象可能与该类分子的抗菌和干扰血红蛋白的功能有关。鉴于该分子重要的生物学活性和独特的分子结构，自 2000 年起该分子引起全世界化学家们的注意，近 20 个优秀的合成小组纷纷地介入到该分子的合成之中[7]。有五个小组完成了 guanacastepenes 的合成工作。然而，迄今为止，大多数的合成方法只能用于制备 guanacastepenes 家族中的某个分子，结构多样性地合成 guanacastepenes 类天然产物的方法有待于研发。解决结构多样性地合成 guanacastepenes 类天然产物的方法学是研究该类化合物构效关系的关键问题，该研究结果无疑将促进 guanacastepenes

类新型抗菌药物的发现。

参 考 文 献

[1] Nicolaou K C，Sorensen E J. Classic in total synthesis. Weiheim：Wiley-VCH，1996

[2] Neu H C. Science，1992，257：1064

[3] Singh M P. Janso J E，Luckman S W，et al. J. Antibiot.，2000，53：256

[4] Moscona A. New Engl. J. Med.，2005，353：1363

[5] (a) O'brien D P. Entress R M H，Cooper M，et al. J. Am. Chem. Soc.，1999，121：5259；(b) Nicolaou K C，Hughes R，Cho S Y，et al. Angew. Chem.，Int. Ed.，2000，39：3823；(c) Chiosis G，Boneca I G. Science，2001，293：1484；(d) Liu H T，Sadamoto R，Sears P S，et al. J. Am. Chem. Soc.，2001，123：9916；(e) Kohli R M，Walsh C T，Burkart M D. Nature，2002，418：658

[6] (a) Rady S F，Singh M P，Janso J E et al. J. Am. Chem. Soc.，2000，122：2116；(b) Brady S F，Bondi S M，Clardy J. J. Am. Chem. Soc.，2001，123：9900

[7] Shipe W D，Sorenson E J. J. Am. Chem. Soc.，2006，128：7025～7035

撰稿人：杨　震

北京大学化学与分子工程学院，zyang@pku.edu.cn

多糖/寡糖的固相合成

Solid-Phase Oligosaccharide Synthesis

糖链、核酸和蛋白质（多肽）是三类基本的生物聚合物。在细胞内超过50%的蛋白质具有糖链修饰。糖链参与了包括细胞识别、分化、发育、信号转导、免疫应答等各种重要的生命活动。然而，人们对糖链的结构和功能的认识远远落后于核酸和蛋白质[1,2]。

难以获取高纯度的、结构多样的各类糖聚合物是制约糖生物学研究的一个瓶颈。首先，天然糖链的合成和修饰由系列酶来完成。原则上，一个酶决定一个糖苷键的形成和断裂或一个位点的特定的修饰（如硫酸化)。因此，天然糖链以“微观不均一”的形式存在，难以通过分离获得高纯度的、结构明确的糖聚合物；第二，由于糖的生物合成不像核酸和蛋白质的合成那样由模板来控制，所以无法通过如制备核酸和蛋白质那样的生物倍增技术来制备糖链；第三，由于糖单体存在糖型、多羟基和端基异构等化学问题（相比于核酸和蛋白质的单体核苷和氨基酸的化学结构的复杂性)，使得寡糖/多糖的化学合成和结构分析远比多肽和核苷酸困难。

20 世纪 70 年代以来，多肽和寡核苷酸的合成相继实现了固相化，进而商品化的自动合成仪问世了，它能够快速高效地提供纯的多肽和寡核苷酸样品。这为现代生命科学的研究提供了重要的技术支持。寡糖/多糖的固相合成同样具有重要的意义。这方面的研究始于 20 世纪 70 年代。1971 年，Frechet 和 Schuerch 首先报道了在固相载体上成功地合成了一个三糖[3]。然而由于糖链合成方法学研究的进展缓慢，使得这一领域在此后很长的时间里几乎没有进展。

对于寡糖/多糖的固相合成，以下几个化学问题十分关键[4]：

（1）合成策略的选择　包括糖链延伸的方向和次序等（特别是对于支化的糖链)。常用策略有供体连接策略、受体连接策略、双向合成策略等。其中受体连接策略因其副产物处理相对简单而应用最广。

（2）固相和连接臂的选择　选择固相的关键在于它在溶剂中是否具有较好的溶胀性，能否使反应物容易达到反应位点。考虑到反应性和价格双方面因素，目前还是经典的 merrifield 树脂应用最广。对连接臂而言，它必须在合成过程中保持惰性，而在合成完成后能够高选择性地被从载体上断裂下来。目前以硅醚类连接物应用最广。

（3）保护基团的选择　在寡糖/多糖的化学合成中，都需要繁琐的保护基操

作。在每一步糖基化连接反应中，无论是糖基给体还是受体都包含许多个相似的官能团（主要为羟基），必须对它们进行选择性保护。一步反应完成后又必须对这些保护基进行选择性的脱保护，以便进行下一步糖基化连接反应。随着糖链的增长，保护基操作的复杂化随之倍增（图 1）。

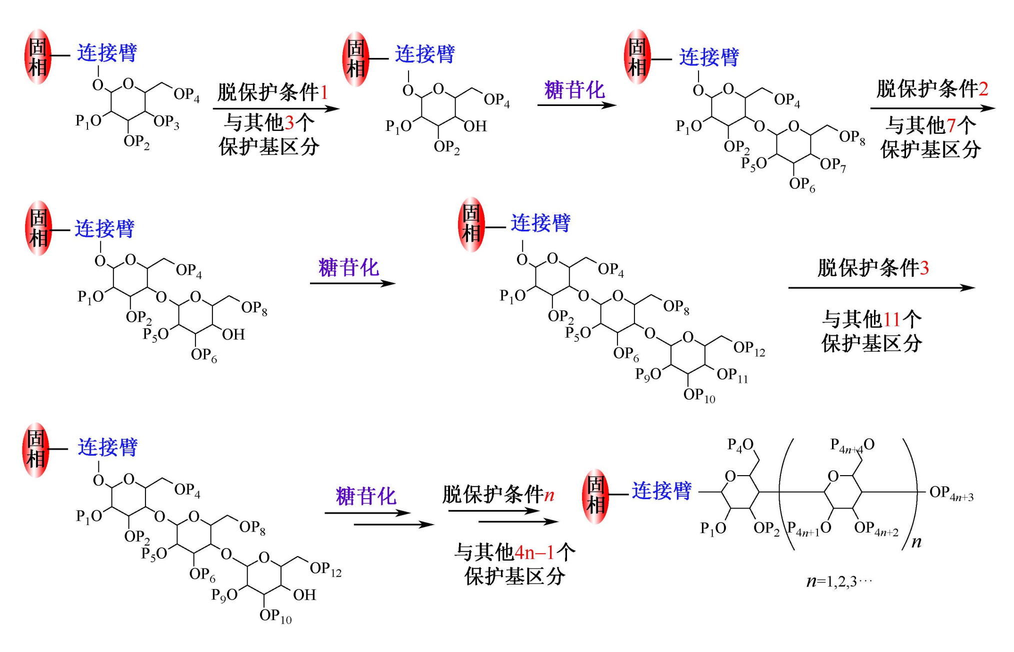


图 1　寡糖的线性固相合成

相比于液相中的合成，固相合成虽简化了每步反应的后处理，但相应的每步反应的效率也有下降，而每步反应带来的误差（如连接不完全或立体异构体的产生等）在多步后得到放大，以导致最后合成的失败。因此，在寡糖/多糖的化学合成中，除了总体策略上的考虑，保护基团的使用策略至关重要。这是合成多糖尤其是支化多糖的一个极大难点，至今并无一个普遍性的解决方法。

（4）高效的糖苷化反应　糖苷键的生成是糖链固相合成中的核心问题。20 世纪 90 年代，由于大量新型糖苷化和保护基方法的出现，再次激起了人们对寡糖/多糖固相合成的热情，也取得了一些新的成果。基于烯糖、糖基亚砜、糖基三氯（氟）乙酰亚胺酯、硫代糖苷、糖基磷酸酯等为供体的糖苷化反应在固相合成中都表现出了较好的结果。其中，糖基三氯（氟）乙酰亚胺酯供体在多种固相载体上的偶联效率尤为突出。Van Boeclkel 等利用三氯乙酰亚胺酯为供体，用固相合成制备了复杂的大到十二糖的肝素类寡糖可谓其中的代表之作[5]。然而，对于许多的糖苷连接类型尚没有立体选择性的高效糖苷化方法。

（5）在线分析方法　由于固相合成反应是在固相载体上进行的，所以需要发

展一些高效的“在线分析”方法。目前使用的方法有高分辨魔角核磁共振技术（HRMAS NMR）和 ^{13}C NMR 去偶谱等。

与化学合成方法相比，糖链的酶法合成不需要繁琐的保护基操作，能够具有专一的区域和立体选择性，因此，是多糖固相合成的一个重要补充[6]。然而，目前尚缺乏具有合成价值的糖基转移酶，而且，需要制备不易获得的糖基焦磷酸核苷作为给体，这给糖链的酶促合成带来了额外的困难。另外，酶促合成的一个普遍弱点是底物适应范围有限。

寡糖/多糖固相合成的最终目标是开发出一种寡糖/多糖的自动化合成仪，这样的机器将使得合成复杂结构的糖链在任何实验室成为可能。2001 年，Seeberger 等就在一台改造的多肽合成仪上完成了一类寡糖的快速合成[7]。然而，要实现各类结构的寡糖，而不仅仅是特殊几个寡糖的自动化合成，目前的技术尚无法完成。

糖生物学的进展很大程度上依赖于有机合成化学家提供结构明确的糖化合物的能力。在这种需求的推动下，过去几十年里人们发展了许多合成寡糖/多糖的方法，并对寡糖/多糖的固相合成进行了艰苦的探索。然而，由于糖链结构的复杂性和多样性，至今仍缺乏通用性强的合成方法。即使是对于糖链的液相合成的规律，了解的也还很不够。有些基本的化学问题，如糖苷化的立体控制，尚需深入探索。因此，寡糖/多糖的固相自动化合成还有很长的路要走。

参 考 文 献

[1] Varki A. Glycan-based interactions involving vertebrate sialic acid-recognizing proteins. Nature，2007：1023～1029

[2] Scanlan C N，Offer J，Zitzmann N，et al. Exploiting the defensive sugars of HIV-1 for drug and vaccine design. Nature，2007：1038～1045

[3] Frechet J M，Schuerch C. Solid-phase synthesis of oligosaccharides. I. preparation of the solid support. poly [*p*-(1-propen-3-ol-1-yl) styrene]. J. Am. Chem. Soc.，1971，93：492～496

[4] Seeberger P H，Haase W C. Solid-phase oligosaccharide synthesis and combinatorial carbohydrate libraries. Chem. Rev.，2000，100：4349～4393

[5] Dreef-Tromp C M，Willems H A M，et al. Polymer-supported solution synthesis of heparan sulphate-like oligomers. Bioorg. Med. Chem. Lett.，1997，7：1175～1180

[6] Sears P，Wong C H. Toward automated synthesis of oligosaccharides and glycoproteins. Science，2001，291：2344～2350

[7] Plante O J，Palmacci E R，Seeberger P H. Automated solid-phase synthesis of oligosaccharides. Science，2001，291：1523～1527

撰稿人：连高焱　俞　飚

中国科学院上海有机化学研究所，byu@mail.sioc.ac.cn

天然产物的快速分离鉴定

The Rapid Isolation and Identification of Natural Products

天然活性物质在医药、农业和轻工等领域具有重要的地位。新颖结构的天然活性物质的发现，往往会给有机合成化学和生物合成等提出挑战；同时，也意味着可能的一类新的治疗药物或药物先导结构的出现，将会大力推动药理学的深入研究，甚至会带来药物新靶标的发现。如抗疟青蒿素（**1**）、抗肿瘤紫杉醇（**2**）以及除虫菊酯类化合物（**3a**-**3f**）的发现与利用就是最好的例证[1～5]。

1

2

		R_1	R_2
3a	pyrethin I	Me	$CH=CH_2$
3b	pyrethin II	CO_2Me	$CH=CH_2$
3c	cinerin I	Me	Me
3d	cinerin II	CO_2Me	Me
3e	jasmolin I	Me	Et
3f	jasmolin II	CO_2Me	Et

随着人类基因组学的完成和后基因时代的到来，大量药物新靶点被发现。高通量和高内涵药物筛选技术极大地提高了对化合物的筛选能力。然而，提供大量结构多样和相对复杂的化合物便成了制约新药先导结构发现的“瓶颈”。天然产物是一类经过自然界长期进化而形成的“优势结构”（privileged structure），能够优先与多种蛋白或药物靶标作用而产生特定的活性。自 20 世纪 80 年代以来，由于组合化学的发展，天然产物在新药研究中的地位受到了挑战，曾一度萧条。但是，几十年的实践使人们重新认识到天然产物在创新药物研究中的地位和作用是不能被忽视和替代的[6]。

天然产物分离纯化最常用的技术是传统的柱色谱和制备型薄层色谱。随着现代分离技术的发展，如制备 HPLC、超临界流体色谱和高效毛细管电泳（HPCE）等应用，以及新的分离材料，如反相硅胶（RP-8 和 RP-18）和凝胶（Sephadex LH-20 和 MCI gel）等的广泛使用，大大提高了分离效率，缩短了分

离时间。尽管如此，分离纯化仍然是制约现代天然产物研究过程中的一个“瓶颈”。

核磁共振谱（NMR）是天然产物结构鉴定的主要手段之一，特别是二维核磁共振（2D-NMR）技术在结构解析中凸显出重要作用。此外，超低温探头和微量探头的发展，使NMR能更好地用于微量天然化合物的结构鉴定[7]。天然化合物分子量的确定主要依赖于高分辨质谱。电子电离质谱（EIMS）能够提供较多与结构密切相关的碎片信息，对推测未知化合物结构具有重要意义。一系列新型的质谱软电离技术，如快原子轰击（FAB）、基质辅助激光解析（MALDI）和电喷雾（ESI）等的迅速发展，使分子稳定性差或样品难以气化的样品能够获得满意的分子离子峰。在现代质谱中，傅里叶变换离子回旋共振质谱仪（FT-ICR/MS）具有高灵敏度和高分辨率等特点，仅需几微克样品就能直接提供天然化合物及其碎片离子的精确分子量，为确定化合物化学结构提供了极其重要的数据[8]。可以说，通过紫外、红外、高分辨质谱与核磁共振谱结合，能够解决绝大部分微量成分的结构解析。X射线单晶衍射、圆二色散光谱（CD）和化学沟通仍然是解决绝对构型和结构确证的重要手段。

为了进一步提高天然产物分离纯化和结构鉴定的效率，一系列的在线连用分离检测技术得到了迅速发展，如HPLC-UV（ELSD）-ESIMS/MS，该技术可以快速识别已知化合物和获得新化合物的结构信息。高灵敏的毛细管核磁共振探头（CapNMR probe）的出现，使得天然产物分离和结构鉴定微量化，所需样品达到了前所未有的微量水平（5～200 μg）[9]。前沿亲和色谱（frontal affinity chromatography，FAC）-质谱联用技术已被有效地用于复杂天然提取物中活性物质的追踪[10]。其原理是将靶标蛋白固定在色谱柱上，提取物流过色谱柱时，具有较强亲和力的成分将延缓流出，同时还可采用在线多级质谱（MS^n）和NMR检测活性化合物的结构。由此可见，随着新技术的不断发展，将使得天然产物分离纯化和结构鉴定周期大大缩短。

天然化合物往往是结构复杂的同系物共存，造成了分离和纯化异常困难，经常是既费时又费力；天然化合物普遍具有结构多样和复杂的特点，其结构鉴定长期以来是天然产物化学研究的主要内容之一，特别是涉及新骨架类型天然化合物的结构确定；天然化合物的立体化学，包括相对构型、构象和绝对构型的确定是天然产物化学研究的精髓，也是最能体现天然产物研究水平的主要内容；对结构新颖、特别是新骨架类型化合物的生源形成进行探讨，并提出合理的假设也是当今天然产物化学的研究内容之一，生源假设的合理性往往有助于验证结构的正确性，同时也为天然产物合成路线的设计提供了有价值的参考。

未来天然产物的研究方向，除了利用各种现代分离技术和先进的分离材料以加速天然化合物的分离纯化和结构鉴定外，更重要的是要加强天然化合物结构与

功能的研究，内容包括以下几个主要方面：①精细立体机构和溶液中的构象；②活性天然产物的结构优化和构效关系；③天然化合物与酶或受体的相互作用；④天然产物介导的蛋白质-蛋白质的相互作用等；⑤在以上基础上，对具有重要活性的天然天然化合物在细胞、离体器官和动物水平进行活性验证。

天然产物研究的最终目标是物尽其用，使其为提高人类的生活和健康质量服务。

参考文献

[1] Hien T T，White N J. Qinghaosu. Lancet，1993，341：603

[2] Eckstein-Ludwig U，Webb R J，van Goethem I D A，et al. Artemisinins target the SERCA of Plasmodium falciparum. Nature，2003，424：957

[3] Nicolaou K C，Yang Z，Liu J J，et al. Total synthesis of taxol. Nature，1994，367：630

[4] Woo D D L，Miao S Y P，Pelayo J C，et al. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. Nature，1994，368：750

[5] Metealf R L. Kirk-othmer encyclopedia of chemical technology. New York：John Wiley，1995，14：524

[6] Newman D J，Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. J. Nat. Prod.，2007，70：461

[7] Sandvoss M，Preiss A，Levsen K，et al. Two new asterosaponins from the starfish asterias rubens：application of a cryogenic NMR probe. Magn. Res. Chem.，2003，41：949

[8] 陈耀祖，涂亚平. 有机质谱原理及应用. 北京：科学出版社，2001：1～266

[9] 胡金锋，Eldridge G R，余亦华，等. 高通量天然产物化学和毛细管核磁共振探头技术的应用. 化学进展，2008，20：429

[10] Schriemer D C，Bundle D R，Li L，et al. Micro-scale frontal affinity chromatography with mass spectrometric detection：a new method for the screening of compound libraries. Angew. Chem. Int. Ed.，1998，37：3383

撰稿人：岳建民

中国科学院上海药物研究所，jmyue@mail.shcnc.ac.cn

有机反应的时间分辨

Time Resolved Process of Organic Reaction

在研究有机化学反应时，追求反应生成产物的高产率和分析反应的机理是两个重要的方面，并且正确地认识反应机理对获得高反应产率往往具有重要的促进作用。

传统上在进行反应机理的分析时往往采用“产物分析法”。从反应产物倒推，结合一些已有的反应类型和基本反应，通过分析得到反应的整个过程。在这种方法中，可以对其中的一些可能存在的、具有活性的“反应中间体”进行干扰（如对自由基进行捕获等），来改变反应历程，阻止产物的生成，从而进一步证实反应机理的正确性。

在有机光化学反应中，一类被称为时间分辨吸收光谱的快速光谱技术得到广泛的应用。在有机光化学反应中，有机分子吸收光子后到达激发态，随后发生一系列的光物理过程和光化学反应过程。其中光物理过程不发生化学反应，只是通过不同的途径使吸收的能量消耗掉。而光化学反应则不同。处于激发态的分子利用吸收的光子的能量，使一些化学键发生断裂，使分子自身（或与其他分子相互作用）发生化学反应，得到新的化合物。在这个化学反应过程中，往往有一些“反应中间物”或产物可以利用光谱技术加以捕获观察。这就可以利用时间分辨吸收光谱。一些“反应中间物”的生成和消失过程可以很快，如果其吸收光谱正好落到时间分辨吸收光谱设备的可检测区域（包括时间分辨区域和光谱分辨区域），这些反应中间物的生成和消失过程就可以很好的被观察到。从理论上讲，所有的“反应中间物”都可以被捕获和观察到，只是落在不同的时间分辨和光谱分辨的区域而已。这样的话，就可以监视整个反应的过程，从开始的反应物，到反应中间物的生成和消失，再到反应产物的生成，一个完整的反应过程就可以呈现出来。随着光谱检测技术的不断进步，在纳秒（10^{-9} s）及其更长时间范围的闪光光解技术、皮秒（10^{-12} s）和飞秒（10^{-15} s）的泵浦-探针技术已经得到了比较广泛的应用。然而，在实际检测中也有一些具体的问题还很难解决，例如：很多“反应中间物”的光谱范围超出了现有设备的时间分辨和光谱分辨范围，使得到的信息不够完全；有些不同的“反应中间物”的时间分辨吸收具有比较类似的光谱特性（光谱范围和生成及消失特性），使得分辨不同的“反应中间物”也存在一定的难度；另外由于在皮秒和飞秒时间范围内光子所经过的距离很短，也为

检测样品的制备和检测带来了一系列的问题，使得实验过程相对比较复杂，所得到的数据的可靠性也需要得到多方证实。这些都是利用时间分辨光谱技术来分析反应过程和机理时必须认真考虑的问题。但不管怎样，时间分辨吸收光谱的应用，会极大地促进有机光化学反应的机理研究。

借鉴有机光化学反应中的时间分辨技术，在通常的有机反应（热反应）中是否也可以利用时间分辨吸收光谱技术来对反应机理进行研究呢？答案应该是肯定的。尽管光化学反应过程开始于电子激发态而热化学反应过程开始于电子基态的高振动态，但从能量角度上讲，有机光化学反应和通常的有机反应的区别只是反应过程所需要的能量的来源不同而已。但也正是因为这样一种获得能量方式的差异使得利用时间分辨光谱技术来分析普通的有机反应机理显得更加复杂。除了上述提到的在有机光化学反应机理分析中的一些问题以外，热化学反应还带来其他一些问题。在热化学中，分子通过吸收热能到达更高的振动态，导致分子自身化学键的断裂（或与其他分子碰撞）发生反应。由于热反应体系中不同分子获得能量的时间不同，发生反应的时间也不相同，检测时间的起始点很难确定；另外有些反应在反应过程中还需要能量，并且这些能量的获得对反应的顺利进行十分重要。这些因素都使得整个反应体系中不同分子处于不同的反应历程中，如果使用时间分辨吸收光谱技术对“反应中间物”进行检测，所得到的光谱将会十分复杂，难以分析。某些简单的小分子反应可以通过气相分子束碰撞的方法来进行分析，但即使这样也与实际的反应体系有很大的差距，所得结果也难以说明实际问题。

因此，对有机化学反应时间分辨过程的了解，将从根本上了解反应的机理。从原理上看应该可以实现，但从实验技术角度上看还有很多问题需要解决。这些问题的解决将为有机反应的机理研究提供一个通用方法，将会极大地促进有机化学反应研究的发展。

参考文献

[1] Ahmed H, Zewail. Laser femtochemistry. Science, 1988, 242: 1645～1653

[2] Ahmed H, Zewail. Femtochemistry: atomic-scale dynamics of the chemical bond using ultrafast lasers. Nobel Lecture, 1999: 274～367

[3] Yuan Tseh, Lee. Molecular beam studies of elementary chemical process. Nobel Lecture, 1986: 320～354

[4] Itoh M, Adachi T, Tokumura K. Time-resolved fluorescence and absorption spectra and 2-step laser excitation fluorescence of the excited-state proton-transfer in the methanol solution of 7-hydroxyquinoline. Journal of the American Chemical Society, 1984, 106 (4): 850～855

[5] Lapouyade R，Czeschka K，Majenz W，et al. Photophysics of donor-acceptor substituted stilbenes-a time-resolved fluorescence study using selectively bridged dimethylamino cyano-model compounds. Journal of Physical Chemistry，1992，96 (24)：9643～9650

[6] Peters K S，Snyder G J. Time-resolved photoacoustic calorimetry：probing the energetics and dynamics of fast chemical and biochemical reactions. Science，1988，241：1053～1057

[7] Cyr D R，Hayden C C. Femtosecond time-resolved photoionization and photoelectron spectroscopy studies of ultrafast internal conversion in 1，3，5-hexatriene. Journal of Chemical Physics，1996，104 (2)：771～774

[8] Nagarajan V，Brearley A M，Kang T J，et al. Time-resolved spectroscopic measurements on solvation dynamics. Journal of Chemical Physics，1987，86 (6)：3183～3196

撰稿人：杨国强

中国科学院化学研究所，gqyang@iccas.ac.cn

分子识别和自组装

Molecular Recognition and Self-Assembly

分子识别和自组装普遍存在于自然界之中，是自然界中许多神奇的生命过程和令人惊叹的完美结构的创造者。例如酶的专一性特征、蛋白质的多级结构、DNA 的双螺旋构造都来源于分子识别和自组装的贡献。迄今为止，人们无法得知在自然界的进化过程中，分子识别和自组装到底制造过多少神奇的结构，也无法想像凭借人类的无穷智慧，人们利用分子识别和自组装还能创造出多少崭新的物质？

分子识别这一概念最初是被有机化学家、生物化学家用来在分子水平上研究生物体系中的化学问题而提出，并在超分子化学领域得到迅猛发展。与传统的分子化学不同，超分子化学的研究对象不再是简单的小分子，而是以非共价键弱相互作用力结合而成的复杂有序且具有特定功能的分子集合体，即超分子体系。如何通过分子识别和组装构建具有特定结构和功能的分子集合体呢？图 1 给出了超分子化学的研究思路和方法，即由简单小分子共价结合而成的分子受体（主体）通过对底物（客体）分子的选择性键合形成具有明确结构和功能的“超分子”——分子识别。进而，超分子体系通过多种分子间的相互作用（如静电力、氢键、范德华力、疏水相互作用等）的协同贡献形成具有功能的有序高级结构——分子自组装[1～3]。

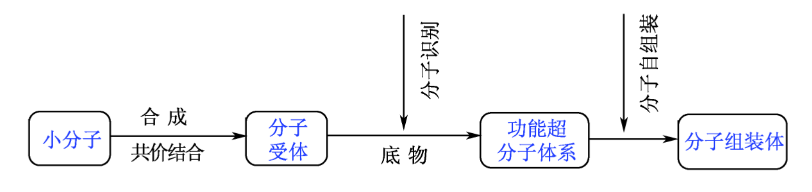


图 1　超分子化学的研究框架

分子识别是受体对底物选择性结合并产生某种特定功能的过程，它既是分子组装体信息处理的基础，又是组装高级结构的必由途径。分子识别不再依赖于传统的共价键，而是靠分子间的非共价键作用力，如范德华力（包括离子-偶极、偶极-偶极、偶极-诱导偶极）、疏水相互作用、氢键、静电相互作用等的协同作用来实现的。图 2 列举了几种分子识别中被广泛研究的分子受体。

分子自组装是建立在分子识别的基础上，通过操纵单个原子和分子的有序聚

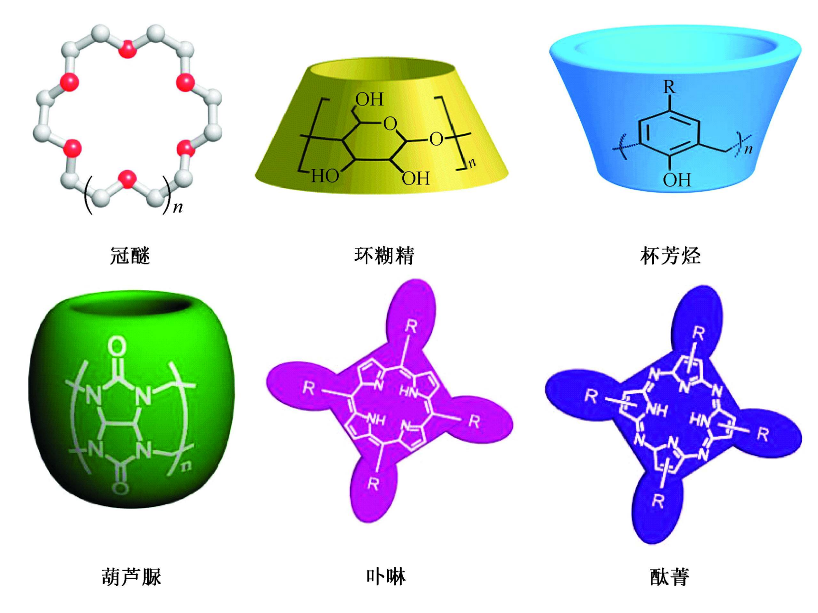


图 2　被广泛研究的几种分子受体

集和排列创造出全新的具有特殊功能的物质，是一种兼具“从上而下”和“从下而上”特点的新兴技术。分子自组装构筑的新型材料的主要优势在于它既兼具了组装体中各个结构单元的优点，但又不是各单元性能的简单叠加，使得科学家能够在分子水平上开发功能材料，从而促进能源、材料、环境、医疗卫生和生物等领域的技术革命。分子自组装的实现同样依赖于分子间的非共价相互作用，它们包括氢键、范德华力、亲脂-疏水作用等。这些弱相互作用往往呈现加和性与协同性，并具有一定的方向性和选择性，其总的结合力不亚于共价键，因此分子自组装构筑的纳米材料具有很高的稳定性。另一方面，分子自组装体在特定的条件下又可以解离为最初的结构单元，这就使得分子自组装构筑的功能材料具有可拆卸、易降解、对环境危害低的特点。分子自组装体的特点还在于它不是通过系统外部的指令完成的，而是根据各基础单元自身性质的协同作用实现的。这一特点导致了自组装过程往往体现出良好的再现性，所形成的组装体具有很好的稳定性。另外，由于基础单元上的取代基团和体系中引入的底物分子往往具有对电、光、磁、热等信号的响应能力，使得所形成的组装体能够体现出对外界变化的应答性。另一方面，由于受体-底物的相互作用通常是一种可逆过程，可以通过适当的调控手段平衡方向和进程，从而导致了组装体能够展示出良好的再生性。

1987 年 Pedersen C J、Lehn J M 和 Cram D J 因在主-客体化学和超分子化学领域的突出贡献获得诺贝尔化学奖。随后，超分子化学研究，尤其是分子识别和自组装的研究进入了黄金时代[7,8]。20 世纪 90 年代初，欧共体实施了“超分

子科学与技术”重大研究计划，组织了法、德、英、荷、意等国家的 47 个研究集体开展了合作研究。2006 年美国发布了国家纳米技术启动计划，在其中多个领域中将分子组装技术放在了“优先战略需求”和“需求重点”中。2000 年，分子自组装的倡导者之一日本化学家 Fujita 主编了“分子自组装——从有机到无机的探索”（*Molecular Assembly：Inorganic versus Organic Approach*）的《结构与成键》（*Structure & Bonding*）国际杂志专辑。2002 年春季，美国的《科学》（*Science*）和《美国国家科学院进展》（*PNAS/Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*）杂志相继出版了“超分子化学与自组装”（*Supramolecular Chemistry and Self-Assembly*）的专刊。遍览国内外化学学科的专业论著和学术期刊，分子识别和自组装的研究成果呈现逐年上升的趋势。就目前的研究状况而言，大部分研究成果还停留在实验室研究阶段，通过分子识别和自组装构筑的超分子体系的结构调控和功能开发仍然是困扰广大超分子化学家的两大难点。在今后的研究中，探索超分子组装体功能和不同层次分子组装体之间的内在联系，在组装体层次上阐明构效关系，实现超分子组装体的宏量制备以及如何对其结构、形貌和功能进行有效地调控仍是超分子化学家的主攻方向。尽管如此，实现分子识别和自组装应用的美好前景还是不难预见的。

天然体系所具有的自组织性、协同性、应答性和再生性是人工体系所追求的目标，也正是分子识别和自组装的优势之一。由此可以展望，分子识别和自组装研究的蓬勃发展使我们有可能创造出能与天然体系相媲美甚至优于天然体系的人工体系，从根本上解决国民经济和科技发展中对材料不断小型化和高性能的需求。

参考文献

[1] Lehn L M，Atwood J L，Davies L E D，et al. Comprehensive supramolecular chemistry. Vol. 1-11. New York：Pergamon，1996

[2] Atwood J L，Steed J W. Encyclopedia of supramolecular chemistry. New York：Marcel Dekker，2004

[3] 刘育，尤长城，张衡益. 超分子化学——合成受体的分子识别与组装. 天津：南开大学出版社，2001

[4] Lehn J M. Supramolecular chemistry-scope and perspectives molecules，supermolecules，and molecular devices. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.，1988，27：89～112

[5] Cram D J. The design of molecular hosts，guests，and their complexes. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.，1988，27：1009～1020

[6] Pedersen C J. The discovery of crown ethers. Angew. Chem.，Int. Ed. Engl.，1988，27：1021～1027

[7] Fujita M. Structure and bonding：molecular self-assembly organic versus inorganic approaches. Heidelberg：Springer-Verlag，2000

[8] Lehn J M. Perspectives in supramolecular chemistry-from molecular recognition towards molecular information processing and self-organization. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.，1990，29：1304～1319

撰稿人：刘　育

南开大学化学学院，yuliu@nankai.edu.cn

分子间弱相互作用的选择性和方向性

Selectivity and Directionality of Intermolecular Weak Interactions

原子之间通过共价键、离子键、配位键及金属键等强作用力形成分子、盐及金属晶格等稳定的物种。但在有机分子之间及有机分子内，非键连的原子之间可以通过一些弱相互作用力作用。这些作用力包括氢键、疏水（溶剂）作用、范德华力及芳环堆积作用等。近年来，化学家还发现一些其他的弱相互作用力如卤键、C—H…π、C═O…π、离子…π 等。这些弱相互作用力具有不同的方向性和选择性，对溶剂的依赖性也不同，但其协同作用控制了分子之间在固相、膜、胶体、囊泡及溶液中的排列与组合，是分子在纳米及微米尺度上形成有序及部分有序结构的主要驱动力，也是生物分子形成高级结构及不同生物分子形成生物膜、细胞、组织并最终产生生命的驱动力。因此，理解分子间弱相互作用力的本质与规律对于生命科学、物质科学及材料科学等都具有重要的意义。

化学家其实很早就认识到分子间存在着不同的弱相互作用力。但直到 1967 年 Pedersen 报道冠醚对碱金属离子的络合作用后，有关分子间弱相互作用力的研究才引起化学家的广泛重视[1]。20 世纪 70 年代以后，美国化学家 Cram 合成了很多刚性的预组织的球苑类分子[2]，来研究分子间的氧-金属离子间的静电作用，并提出“主-客体化学”的概念。法国化学家 Lehn 发展了一系列的穴醚类分子，以研究其氧、氮原子与金属离子间的静电作用。Lehn 并提出“超分子化学（supramolecular chemistry）”的概念[3]，以概括这一以分子间弱相互作用力及相应的分子识别为研究对象的新兴学科。1987 年，上述 3 人因在此领域做出的杰出成就而共同获得诺贝尔化学奖，也标志了一个新学科的诞生。

氢键可能是研究得最多的一类弱相互作用力。这一方面是因为生物分子如蛋白质和 DNA 等主要是通过氢键形成有序的高级结构，另一方面，氢键也广泛存在于各种有机分子中，几乎所有的含羟基及氨基（也包括部分巯基）的有机分子都能够形成氢键。由于氢键从本质上看是一种静电作用，形成氢键的三个原子直线排列时作用最强。因此，氢键具有较高的方向性及选择性。当多个的氢键同时存在时，它们可以协同作用，各自的方向性和选择性能够得到进一步提高。目前，这一现象已被化学家广泛采用，设计出了许多协同的二氢键、三氢键、四氢键乃至更多氢键的结合模式[4]，从而能够构筑出大量的有序二维和三维结构，它们在感应检测、催化、吸附、分离、生物成像及材料研究中得到广泛应用。另

外，利用分子内的多个氢键的协同作用，也可以诱导线性分子形成有规则的螺旋结构，这是模拟蛋白质高级结构的“折叠体化学”的重要研究内容[5]。氢键受溶剂的影响巨大。极性溶剂如水等都可以形成氢键，因此，在极性溶剂中分子间一般难以形成强的氢键。

卤键是近年来受到重视的另一类弱相互作用力，它是卤素原子作为电子受体与氧、氮等发生的静电作用，其性质与氢键相似，也具有较高的方向性和选择性。目前，这一作用在晶体工程、分子识别乃至 DNA 螺旋结构模拟研究方面都得到了应用[6]。在最近的 20 多年来，有关 C—H…π、C ═ O…π、离子…π 等弱相互作用的研究也受到化学家高度重视[7]。相对于氢键，这些作用力都比较弱，方向性和选择性也较低。但在晶体内部和极性溶剂中，这些弱相互作用力对于分子的排列、堆积及识别等都可以起到重要影响。尤其是近年来研究表明，这些弱的作用力存在于很多蛋白质的结构中，它们与氢键及盐桥等一起，控制着蛋白质分子的高级结构。

疏溶剂作用是另一类重要的弱相互作用。生物分子在水中主要是受其驱动簇集形成复合结构，而氢键的作用主要是提高复合结构的有序性。生物膜的形成即是疏溶剂作用（此时为疏水作用）导致的最重要生命现象。疏溶剂作用形成的原因比较复杂，但“物以类聚”提供了简单而形象的解释。比如在水中，极性小的有机分子倾向于簇集在一起，尽量减小与水的接触面。但本质上是由于当溶剂间的作用力较强时，溶质（其本身间及与溶剂的作用力都较小）倾向于簇集在一起，从而最小幅度地降低对溶剂间的强作用力的破坏。疏溶剂作用的特点是选择性和方向性不强。但根据分子的结构和性质不同，它可以存在于不同溶剂中。

由于分子间相互作用力都相对较弱，精确地测定这些作用力的大小一直是一个没有解决的挑战性课题。目前，有关分子间氢键的定量研究报道较多，这一方面是由于氢键方向性较强，而且同方向的多个氢键存在着明显的加合性。因此，目前所测得的数据大都是一些多氢键体系的。疏水作用虽然是生命现象产生的主要驱动力之一，但有关疏水作用和其他疏溶剂作用的定量研究目前还缺乏有效方法和系统性工作，利用这一相互作用力还难以产生长程有序的高级结构。建立新的方法测定弱相互作用的大小，是未来有待于解决的一个共性问题。

相对于共价键化学，分子间相互作用力研究也缺乏系统、统一的理论，而目前的实验仪器还不能提供足够的技术支撑。比如，现在我们还不能直接准确地测定两个分子间弱相互作用力的大小，也很难直接观察到简单的分子集合体或组装体的有序结构等。另外，利用不同弱相互作用力之间的协同作用实现多个分子之间的选择性组装还很困难。核心问题是，对看似简单的弱相互作用力的理解，还不能使我们能够设计一些作用力，使它们能够按照设想的方向选择性地形成期望的结构。这是本领域研究的另一个共性问题，它制约着药物、信息和能源材料、

器件及纳米机器等很多重要前沿领域的发展。

最后，分子间弱相互作用是一个动态、可逆的过程。发展新的理论、开发新的技术和分析方法、建立协同作用的模型等研究动态过程，是近年来才引起化学家重视的一个基本的科学问题。可以预期，当对分子间弱相互作用力的研究达到一定高度后，化学家应该有能力利用其为武器，挑战生命体系的复杂性和高效率，组装出媲美生命体系的人工酶、人工细胞、人造器官乃至人工生命[8]。

参 考 文 献

[1] Pedersen C J. The discovery of crown ethers. Angew. Chem. lnt. Ed. Engl., 1992, 27: 1021～1027

[2] Cram D J. The design of molecular hosts, guests, and their complexes. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1988, 27: 1009～1020

[3] Lehn J M. Supramolecular chemistry-scope and perspectives: molecules, supermolecules, and molecular devices. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1988, 27: 89～112

[4] Zimmerman S C. Heteroaromatic modules for self-assembly using multiple hydrogen bonds. Struct. & Bond, 2000, 96: 65～94

[5] Gellman S H. Foldamers: a manifesto. Acc. Chem. Res., 1998, 31: 173～180

[6] Metrangolo P, Neukirch H, Pilati T, et al. Halogen bonding based recognition processes: a world parallel to hydrogen bonding. Acc. Chem. Res., 2005, 38: 386～395

[7] Desiraju G R, Steiner T. The weak hydrogen bond in structural chemistry and biology. New York: Oxford University Press, 1999, 507

[8] Service R F. How far can we push chemical self-assembly? Science, 2005, 309: 95

撰稿人：黎占亭

中国科学院上海有机化学研究所，ztli@mail.sioc.ac.cn

超分子体系中的电子转移和能量传递

Electron Transfer and Energy Transfer in Supramolecular Systems

长期以来化学的发展是围绕分子层次展开。随着分子知识高度的积累和分子新功能的持续研究，人们发现许多新颖的现象不仅取决于单个分子的信息，更与分子之间通过弱相互作用或强相互作用形成的复杂有序体系密切相关。这些现象的发现和深入研究使化学的发展由分子层次向分子以上层次即超分子化学迈进[1~5]。

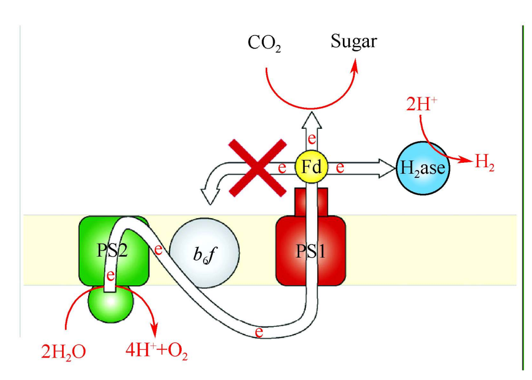
超分子化学是研究两个或两个以上的化学物种通过分子间的弱相互作用所形成复杂有序且具有特定功能体系的化学。它涉及由分子间非共价相互作用而形成的分子集合体的物理、化学和生物功能。2005 年 7 月美国 *Science* 杂志在创刊 125 周年纪念专辑中提出了 21 世纪亟待解决的 25 个重大科学问题，唯一的化学问题就是“我们能够推动化学自组装走多远”[6]，这从一个侧面反映了超分子化学和分子自组装的重大科学意义。文章充分肯定化学家在超分子化学方面取得的进展，但同时呼吁化学家应更加重视自组装的研究，并要注意师从自然，通过自组装来制备更加高级复杂的超分子体系。

分子组装是创造超分子体系的重要手段。如果说没有合成化学就没有分子化学的话，那么没有分子组装就没有超分子体系。简单来说，超分子体系的组装有三种方法：一是自组装，二是在一定界面或膜板上的组装，三是动态组装。分子识别是超分子体系高度专一性的组装方式，只有具备分子识别功能的组装方式才能保证组装体系的有序性。可以说，没有分子识别和位点识别，就没有今天超分子化学光辉的一面。

超分子化学是化学和多门学科的交叉领域。首先，它体现化学和生命学科的交叉。在生物学中，一般说来，生命的最小单位是细胞，而与生命现象有关的功能的基本单位是超分子体系，这些超分子体系是由多种纳米尺寸结构域的生物大分子与含有多个纳米尺度亚基的酶构建而成，这种体系常常具有很强的自组装性质。在超分子水平上的生物学称为超分子生物学。化学家从下往上，由原子到分子，由分子到分子聚集体。生物学家从上往下，由整体生物到细胞，到分子聚集体。两方面从不同方向走到了同一层次，都认识到有序高级结构是这个层次的重要结构特征，化学和生命科学正通过对超分子体系的研究相互融合。第二，物理学中，三维材料不断分割到纳米尺度的微粒，产生了量子限域效应和介电限域效

应，从而发展了一系列新概念，产生了宏观与微观之间的介观物理，介观物理研究的对象是分子聚集体，在这个层次上，化学与物理学相互融合。第三，现在的材料科学和化学都充分认识到有序高级结构是高级功能材料的灵魂。纳米材料的研究如火如荼，化学研究揭示这种高级结构如何形成，怎样调控才能制备高级功能材料。化学和材料科学在超分子层次上相互交叉。第四，分子电子器件、分子电子学正在为信息科学带来一场革命。分子电子学的载体是分子聚集体，当属于超分子科学的研究范畴，在这个层次上，信息科学和化学紧密相连。不难看出，在超分子层次上，化学与生命科学、物理学、材料科学、信息科学、环境科学相互交叉渗透形成了超分子科学。深入研究超分子体系不仅将极大地推动分子化学学科的发展，而且将会促进化学与物理、材料、生命科学等学科的交叉，从而产生新的概念、方法、材料和器件。

超分子体系的功能是多种多样的，但都离不开信息传输。超分子体系受外界的刺激产生性能和结构的变化，继而将刺激信号转变成分子信息并在体系中传输。这种传输的本质是电子转移、能量传递、物质传输、化学转换[6~10]。由于载流子的多样性，相应也会有信息传输的多通道。特别有意义的是有一些特异传输过程，如跨膜传导、神经传导、离子通道与离子泵等。信息传输与能量补偿相互匹配，保证信息传输稳定与有序的进行。严格说来信息传输有三个主要特点：一是超快速响应；二是非线性；三是放大作用，例如动物的视觉，视紫色素吸收光发生形状的改变，继而打开通向视神经的离子通道，每吸收一个光子，可以产生 10^7 个离子的离子流。可见，这些特点保证了信息传输的高精度和超大容量。



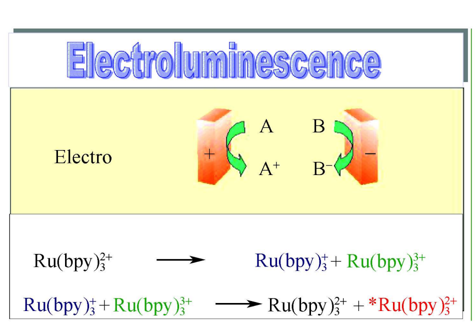


图 1　植物光合作用中心[8]和电致发光材料与器件[9]的工作原理

植物光合作用中心的工作原理和几乎所有光电子功能材料都不可避免地涉及电子转移和能量传递这一基本科学问题（图 1）[5~10]。例如，电致发光材料与器件之所以能工作，是因为注入到该材料中的电子和空穴在外加电场的作用下发生迁移、复合并产生激子，有时还须经能量传递，最终发出特定波长的光；在太阳

能光电转换中，染料吸收光后发生电子转移和电荷分离，将光能转换成化学能，并进一步转换为电能；有机非线性光学材料在光的激发下发生分子内电荷转移，导致分子内电荷重新分布和分子强烈极化，材料的宏观光学性质发生了变化，因而具有了非线性光学特性；有机光导和光超导材料在光激发下发生分子内或分子间电子转移和电荷分离，形成离子自由基对，提高了导电能力。因此，深入研究超分子体系中的电子转移、电荷分离和能量传递过程将为理解光电子材料的工作原理和研制新型的光电子材料提供基础；不仅如此，超分子体系中电子转移和能量传递的研究所建立的新概念、新理论和新方法，将大大开拓人们对物质认识的深度和广度，对了解自然界的光合作用和生命过程、太阳能的利用、环境保护以及寻找新材料和开创新的反应途径提供重要的基础。

虽然电子转移和能量传递的研究已有多年的历史，但至今仍有许多问题未被阐明，而且随着超分子化学的发展，新现象不断涌现，有关电子转移和能量传递的新问题不断被提出，例如，在分子科学中，电子转移和三重态能量传递通过电子交换机制进行，它要求给体和受体相互靠近，当给体和受体的距离大于其范德化半径时，这些过程不能发生。超分子体系中的电子转移和能量传递与分子科学中的不同，当给体和受体相距大于几个 Å 时这些过程仍能有效地进行。超分子内远程电子转移和能量传递是如何“通过空间”还是“通过化学键”进行？给体和受体的结构对电子转移和能量传递过程有什么影响？电子转移、电荷分离和复合过程与介质有什么关系？分子组装体，特别是动态组装体中远程电子转移和能量传递是如何进行的？复杂体系（分子聚集体、动态组装体）中电子转移和能量传递的机制、结构效应和环境效应？弄清类似这些基本问题，将大大推动化学的发展。因为超分子科学是信息材料、分子器件、智能机器超微型化和高功能化、靶向及程控药物与催化抗体等的理论基础，超分子组装体正在走向实用（如压控电容、开关器件、传感器、光电器件等）并逐步发展成为技术。更有意义的是，通过对超分子体系，特别是复杂体系中光诱导电子转移和能量传递过程的研究及对其本质和规律的认识总结，将有力推动可再生能源——太阳能的有效利用。

参考文献

[1] Lehn J M. Supramolecular chemistry. New York: Wiley VCH, 1995

[2] Gust D, Moore T A, Moore A L. Acc. Chem. Res. 2001, 34: 40～48

[3] Jonathan W, Steed, Jerry L. Atwood, Supramolecular Chemistry. New York: Wiley VCH, 2002

[4] Ramamurthy V, Schanze K S. Molecular and supramolecular photochemistry. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001

[5] Balzani V, Venturi M, Credi A. Molecular devices and machines. New York: Wiley VCH, 2003

[6] Service R F. How far can we push chemical self-assembly? Science, 2005, 309: 95

[7] Tung C H, Wu L Z, Zhang L P, Chen B. Supramolecular systems as microreactors: Control of product selectivity in organic phototransformation. Acc. Chem. Res. 2003, 36: 39～47

[8] Esper B, Badura A, Rogner M. Photosynthesis as a power supply for (bio-) hydrogen production. Trends in Plant Science, 2006, 11: 543～549

[9] Welter S, Brunner K, Hofstraat J W, et al. Electroluminescent device with reversible switching between red and green emission. Nature, 2003, 421: 54～57

[10] Ludi A, Mayor M, Husi S. Supramolecular functional materials: A national research program paves the way to the scientific future. Adv. Funct. Mater. 2006, 16: 143～145

撰稿人：吴骊珠　佟振合　陈　彬

中国科学院理化技术研究所，lzwu@mail.ipc.ac.cn

光合作用的化学机制与应用

Chemical Mechanism of Photosynthesis and Its application

“光合作用是地球上最重要的化学反应”这句话源自1988年授予Johann Deisenhofer，Robert Huber与Hartmut Michel三位著名科学家诺贝尔化学奖时的颁奖评语。追溯历史，从发现叶绿素分子结构到ATP合酶的研究，先后共有7次诺贝尔化学奖授予与光合作用研究直接相关的科学成就。这显示出光合作用研究不仅仅是生命科学中的热门课题，也推动着化学学科领域的快速发展。

光合作用发生于绿色植物（包括藻类和高等植物）与低等光合细菌的叶绿体中。在光照条件下，绿色植物利用二氧化碳与水合成碳水化合物等有机物质，并同时释放出氧气。这个化学过程的总反应式可简述为：

$$CO_2 + H_2O \xrightarrow{\text{可见光}} (CH_2O)_n + O_2$$

光合作用反应过程中除合成大量有机物质外，它还成功地实现了从太阳能到化学能的高效能量转化。这一反应过程中所合成的大量有机物质正是地球上人类生命活动乃至动物生存的物质基础；另一方面，它所释放的氧气也为一切有氧代谢生物提供了基本的生存保障。很显然，光合作用与人类的基本生命活动和农林牧业等生产过程都休戚相关。

叶绿体内光照后发生的光合作用反应的化学机制并不是单一的简单反应过程，它是一整套高效的、高度精密控制的、有自调节功能的动态反应系统。事实上，人们很难指出光合作用反应体系中哪一个步骤更为重要。因此，下文中笔者仅以举例的方式阐述原初光化学反应、光合放氧、能量物质ATP合成与光合作用人工模拟等几个光合作用研究中的核心科学问题。

（1）原初光化学反应　光合作用中的原初光化学电子传递反应是指光系统反应中心在接受光能之后最初进行的光化学与光物理过程。它是光合作用中的第一步电子传递，因而速度非常快，可在飞秒（fs，10^{-15} s）至皮秒（ps，10^{-12} s）时间尺度内完成，可认为是与温度无关的绝热过程。原初光化学反应分别在两个光系统的反应中心进行。而由D1/D2/$Cytb_{559}$组成的光系统2的反应中心是进行原初反应的最基本的色素蛋白复合体，它至少包括一个反应中心色素分子即原初电子供体（P）、一个原初电子受体（A）和一个次级电子供体（D），以及维持这些电子传递体的微环境所必需的蛋白质，才能实现光诱导下的电荷分离，将光

能转变为电势差。

本质上讲，原初光化学反应正是由光引发的反应中心色素分子与原初电子受体和次级给体之间的氧化还原反应。外周与内周天线色素分子将光能吸收并传递到反应中心后，使反应中心色素分子激发而成为激发态（P^*），然后释放电子给原初电子受体，同时留下了“空穴”，反应中心色素分子自身被氧化而产生正电荷（P^+），获得电子的原初电子受体被还原而带负电荷（A^-）。失去电子的反应中心色素正离子继续从次级电子供体（D）夺取电子，于是反应中心色素重新被还原为原本状态（P），而次级电子给体却被氧化生成正电荷（D^+）。显然，上述过程在光诱导下产生了电荷分离反应中心，实现了光能向电能的转变。

$$\underset{\text{基态反应中心}}{D \cdot P \cdot A} \xrightarrow{h\nu} \underset{\text{激发态反应中心}}{D \cdot P^* \cdot A} \longrightarrow D \cdot P^+ \cdot A^- \longrightarrow \underset{\text{电荷分离反应中心}}{D^+ \cdot P \cdot A^-}$$

在绿色植物叶绿体的类囊体内，上式中的氧化还原反应在光照下周而复始地进行。对电荷分离反应中心而言，它的负电荷部分进一步将电子传给次级电子受体，直至最终电子受体 $NADP^+$；而其正电荷部分依次从前级的电子供体夺取电子，最终可达电子供体 H_2O。

虽然已经初步获得了有关原初光化学反应步骤的超快反应速度常数，但目前对于这些 ps～fs 级超快反应过程中反应中心色素、原初电子受体、次级电子供体以及整个反应中心蛋白复合物 RC 的动态结构变化仍然不甚明朗。事实上，光系统反应中心的动态结构变化才是实现光系统高效电荷分离功能的决定性因素。

（2）光合放氧　英国科学家希尔在 1937 年将菠菜的离体叶绿体光照后发现有氧气放出，产生水的光解，这也称为希尔反应。这是发生在光系统 2 内一个十分重要的化学反应，并且也一直是光合作用研究中最引人注目的焦点课题。

光系统 2 内最小的放氧单位包括 $D1/D2/Cytb_{559}$ 反应中心以及与其紧密结合的天线蛋白 CP47 及一些水溶性的亚单位。在光系统 2 天线系统捕光与原初光化学反应发生后，所生成的电荷分离反应中心的供体侧酪氨酸正离子自由基 Y_Z^+ 可视锰簇的状态在 30 μs～1 ms 内被锰簇催化还原。现今比较公认的锰簇催化分子机制是个四步氧化反应，通过裂解两个水分子后生成分子氧。这一过程又被称为 S 态循环。

尽管已经获得了 3.0Å 分辨率的光系统 2 晶体结构，但对其中锰簇络合物部分的分子结构细节仍然了解有限，进一步对 S 态循环内部各个氧化还原态与锰原子的结构对应关系更是知之甚少。显然，目前对锰簇放氧催化作用机制的研究仍有很大的猜测性，而探索更合理的锰簇催化机理正是目前最具挑战性的难题。

（3）能量物质 ATP 合成　依赖光的 ATP 合成过程又称光合磷酸化，它是

在光照的叶绿体内把无机磷（Pi）与ADP结合生成ATP的过程。这一过程中ATP合成由腺苷三磷酸合酶［ATP合酶，又称偶联因子（coupling factor）］担当。叶绿体内的ATP合酶在结构上与线粒体膜上的ATP合酶很相似，是合成能量分子ATP的膜蛋白复合物。它共由两部分组成，一个是突出于膜表面的亲水性的“CF_1”复合体；另一个是埋置于膜内的疏水性的“CF_0”复合体。ATP合成过程中所生成的磷酸酐键恰在CF_1上发生酶催化反应。

对光合磷酸化比较公认的机理解释来自Mitchell提出的化学渗透学说。该学说认为，在类囊体膜上的电子传递所产生的膜内外产生电位差（$\Delta\varphi$）和质子浓度差（ΔpH）是驱动ATP合酶工作的动力。更进一步的研究结果显示ATP合酶合成ATP的过程依照所谓“旋转催化”的模式进行。然而，类囊体膜上的质子浓度差究竟是如何驱动或调控合成ATP的“分子马达”进行旋转并促使其催化反应发生的分子机制还是个亟待解决的科学问题。

（4）光合作用人工模拟　绿色植物光合作用中光诱导电子转移过程的人工模拟研究由来已久。Wasielewski已经就早期的研究成果做过非常详细的综述，这些体系主要针对原初光化学反应，将光敏色素、电子给体和受体相互以共价键形式结合，探寻提高与调控光诱导电荷分离效率的内在分子结构因素。

随着石油能源危机与生态环境污染的加剧，近年来氢气已经成为一种颇为理想的新型绿色能源。为以低成本、无公害方式从水中获取氢原料，人工光合作用制氢的研究刚刚崭露头角。这一课题的关键难点在于寻找适合光合作用放氢的催化剂。此外，光诱导电子转移过程中人工模型体系的设计已经将原初光化学反应与光合放氧、放氢以及ATP合成等重要过程进行多功能整合，以逐步实现高效光能转化的实用性，充分利用太阳能。

总之，化学工作者们不断努力探寻光合作用分子机制的根本原因在于它是大自然高效利用太阳能与调节人类赖以生存的地球生态环境的杰作。我们不难预计，通过学习和了解绿色植物光合作用的分子机制，可为洁净能源开发、生态环境改善以致造福人类健康做出卓越的贡献。

参考文献

［1］Hall D O，Rao K K. Photosynthesis. London：Cambridge University Press，1999
［2］匡廷云. 光合作用原初光能转化过程的原理与调控. 南京：江苏科学技术出版社，2003
［3］Loll B，Kern J，Saenger W，et al. Nature，2005，438：1040～1044
［4］Amunts A，Drory O，Nelson N. Nature，2007，447：58～63
［5］Hill R，Bendall F. Nature，1960，186：136～138
［6］Miitchell P. Nature，1961，191：144～148
［7］Noji H，Yasuda R，Yoshida M，et al. Nature，1997，386：299～302
［8］Wasielewski M R. Chem. Rev. 1992，92：435～461

［9］ Stang P J，Olenyuk B. Acc. Chem. Res. 1997，30：502～518
［10］ Ritterskamp P，Kuklya A，et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2007，46：7770～7774

撰稿人：刘　扬
中国科学院化学研究所，yliu@iccas.ac.cn

手性农药

Chiral Pesticides

在今后相当长的时间内，开发化学农药仍是耗能最低、防治最迅速、效果最佳的作物保护措施，是现阶段高效、集约化农业发展的必由之路。然而，大量事实表明，农药的使用保障了农业的高产、稳产，但又是造成土壤、地表水污染乃至影响食品安全的主要因素之一。化学农药的不可替代性与环境保护、食品安全的矛盾，迫使人们把发展化学农药的目标集中在开发“绿色”农药，以期达到对靶标生物有更高的活性，而对非靶标生物及人体更安全和友好[1]。这类农药分子结构中通常含有手性中心（又称不对称中心）。分子中含有手性中心的农药称为手性农药（chiral pesticides）。1996 年统计，所使用的农药中约 25%为手性农药，这一比例随着复杂结构的引入一直在不断增加[2]。至 2006 年，我国所使用的农药中已有大于 40%为手性农药[3]。虽然手性药物生物活性的对映体选择性早已为人们所认识，然而关注手性农药的生物活性和环境安全的对映体选择性却不到 20 年的时间。同手性药物相似，手性农药的不同对映体之间有不同的生物活性，往往是其中一个（或某几个）对映体具有所需的活性（杀虫、除草、杀螨、杀菌活性等），或活性较高，而其他的对映体不具备有效的活性，甚至存在明显的环境问题[4]。因此，通过研制、生产和使用单一的或富含高效对映体的农药，能很好地解决上述矛盾，即在提高单位质量农药药效的同时，减少副作用，增加环境安全。

研究表明，几类手性农药的活性都存在对映体选择性，包括拟除虫菊酯和有机磷类杀虫剂，苯氧丙酸、酰胺、环己烯酮和咪唑啉酮类除草剂，三唑和吗啉类杀菌剂。此外昆虫激素和信息素在生物活性上也都显示出高度的对映体选择性。如广泛使用的除草剂——异丙甲草胺（metolachlor），它的 *S*-构型的对映体对靶标杂草的活性比 *R*-构型的对映体高 10 倍以上，含 86% *S*-构型的异丙甲草胺（金都尔）的使用，在同样药效下减少了 40%的用量。杀菌剂甲霜灵（metalaxyl）的杀菌活性则都是来源于 *R*-构型的对映体。作为胆碱酯酶抑制剂，有机磷的活性也具有对映体选择性，如马拉硫磷（malathion）的杀虫活性 *R*-构型的对映体要明显高于 *S*-构型。我国曾广泛使用的甲胺磷也不例外，（－）-甲胺磷的杀虫活性是（＋）-甲胺磷的 10 倍左右[5]。目前，市场上已经出现了一些富含一种高活性对映体的农药，如 Fenoxaprop-P-ethyl（精　唑禾草灵）、精甲霜灵

(metalaxyl-M) 和金都尔 (*S*-metolachlor) 等；或者是一些富含某些对映体的农药，如顺式氯氰菊酯 (α-cypermethrin)、顺式氟氯氰菊酯 (β-cyfluthrin) 和右旋反式苄呋菊酯 (bioresmethrin) 等。这是由于农药的靶标生物体（如昆虫、杂草等）内起着重要作用的生物大分子，如蛋白质、核酸等本身具有手性结构，在与外源性手性化合物结合时会表现出对映体选择性，这也是决定手性农药活性对映体选择性本质原因（图 1）[6]。

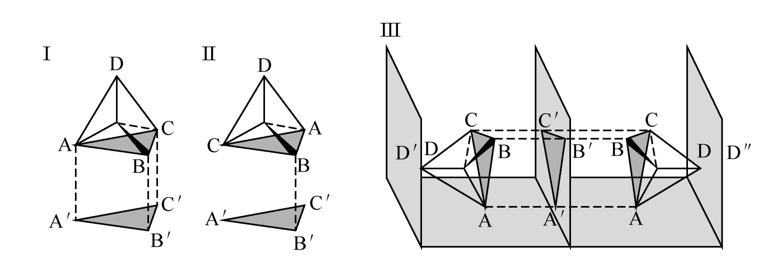


图 1　三点模型和四点作用模型

另一方面，手性农药同样会在对非靶标生物（如人类等哺乳动物）的毒性上表现出对映体选择性。最近的研究表明，1*S*-联苯菊酯（1*S*-*cis*-bifenthrin）的内分泌干扰的效应远远高于 1*R*-联苯菊酯，而 1*R*-联苯菊酯对靶标生物的活性则显著高于 1*S*-联苯菊酯，表明 1*R*-联苯菊酯是一个安全高效的构型[7]。但是，在这方面的研究所取得的成果还十分有限，尤其是对手性农药慢性毒性对映体选择性的机制和规律还很不明确。此外，由于环境因素导致手性农药环境行为的联合毒副作用对映体选择性影响的研究更为有限[8]。如土壤 pH 的变化能改变手性农药降解的对映体选择性过程；此外，包括对森林的砍伐或是对土壤的施肥以及气温的改变，均能导致手性农药对映体选择性降解的改变。另外一个值得注意的现象是，环境中微生物还可能会对某些手性农药进行对映体转化，这就伴随着另一个问题，也就是即便使用了单个对映体纯的农药，它所引起的环境问题仍然可能是对映体选择性的。

手性农药的研发面临着两方面的挑战：首先，需要筛选出对靶标高活性而环境安全的对映体结构。通过目前较为成熟的手性色谱分离等技术，获得对映体纯的样品，进而在对映体层面开展手性农药的活性和毒理学评价。此外，在环境安全评价中选择更多的毒理学终点，如代谢酶的水解和氧化作用、与受体的结合等。同时，结合现代生物学的组学技术，通过如基因组学、蛋白质组学和代谢组学等现代高通量分析手段，以期全面地理解手性农药毒性的作用机制和对映体选择性的产生机理。这不但能从正在使用的农药中筛选出具有实用价值的高效低毒的对映体，还能指导新农药创制中对高效对映体结构的研发；其次，发展经济上

切实可行的单一（或富含）高效对映体的合成（分离）工艺，用以大规模生产高效、安全的“绿色”手性农药。手性技术日新月异的发展为手性农药的商品化奠定了技术基础，同时市场对手性农药的需求又推动了手性技术开发的投入，推动了手性技术的发展。与手性药物相比，尽管手性农药对光学纯度的要求相对不高，但手性农药的工业规模要大得多。因此，建立经济合理的对映体纯手性农药的大规模生产工艺，降低生产成本，将会是今后持续关注的焦点[9]。迄今为止，多项手性技术在手性农药的生产中得到了运用，并获得了成功，这当中包括化学拆分、酶催化、不对称催化以及差向异构等技术。例如，对于含有两个或三个手性中心的拟除虫菊酯，经过科学界和工业界几十年的努力，运用了包括差向异构、酶催化合成、酶催化水解等多项技术，单一对映体和含高活性体的拟除虫菊酯逐步实现了商品化。同时，这些高活性体的农药还可以作为新专利进行登记，在新农药创制成本不断上升的今天，这具有极大的优势。

随着现代农业的发展，高效、安全的“绿色”农药成为发展的必然趋势。人们有理由相信，今后相当长的时间内，手性农药及其相关的制备技术仍是化学农药研究与开发的热点，而伴随着对映体纯的手性农药的成功开发和使用，一定会带来广阔的市场前景和不可估量的生态环境效益。

参考文献

[1] 杨华铮. 农药分子设计. 北京：科学出版社，2003

[2] Williams A. Opportunities for chiral agrochemicals. Pestic. Sci., 1996, 46: 3～10

[3] Zhou Y, Li L, Lin K D, et al. Enantiomer separation of triazole fungicides by high-performance liquid chromatography. Chirality, 2008, 20: 1262～1268

[4] Liu W P, Gan J Y, Schlenk D, et al. Enantioselectivity in environmental safety of current chiral insecticides. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102: 701～705

[5] Lin K D, Zhou S S, Xu, C, et al. Enantiomeric resolution and biotoxicity of methamidophos. J. Agric. Food Chem., 2006, 54: 8134～8138

[6] Mesecar A D, Koshland D E. A new model for protein stereospecificity. Nature, 2000, 403: 614, 615

[7] Wang L M, Liu W P, Yang C X, et al. Enantioselectivity in estrogenic potential and uptake of bifenthrin. Environ. Sci. Technol., 2007, 31: 6124～6128

[8] Lewis D L, Garrison A W, Wommack K E. Influence of environmental changes on degradation of chiral pollutants in soils. Nature, 1999, 401: 898～901

[9] 刘维屏. 农药环境化学. 北京：化学工业出版社，2006

撰稿人：刘维屏　徐　超

浙江工业大学生物与环境学院，wliu@zjut.edu.cn

“绿色”农药的分子靶标

Molecular Targets for Green Pestcides

农药与人类生活息息相关。它不仅保证了农作物的产量，而且有效控制了一些严重危害人类健康疾病的传播。为人类做出巨大贡献的杀虫剂——“滴滴涕”以其强大的杀伤力开辟了农药时代，二战期间使欧洲上百万人免于痢疾和伤寒等传染病造成的死亡，滴滴涕杀虫活性的发现者——马勒博士在1948年获得了诺贝尔医学/生理学奖。然而，以它为代表的传统农药也导致了严重的毒副作用，如敏感种群逐渐减少或消失，抗性飙升种属增多，食物链高端的动物因富集大量的高残留农药导致死亡，自然界生物群落和生态体系遭到破坏。卡尔逊《寂静的春天》发表后，传统农药的危害为人们所重视，滴滴涕遭到禁用。但“后‘滴滴涕’时代”几十年的探索表明，人类可能永远不能离开农药。摆在人类面前的这一选择题的答案只能是创造与使用“绿色”农药。

所谓“绿色”农药应该是：①对人类安全；②环境生态友好；③超低用量，低残留；④高选择性；⑤作用模式及代谢途径清晰；⑥“绿色”的制造过程；⑦高技术内涵。特别值得注意的是高选择性，即对作用靶标的专一性，它们对农业有害物的天敌和非靶标生物应该无毒或毒性极小，对人类安全和环境生态友好。因此，“绿色”农药除了制造过程必须是“绿色”以外，它们的分子靶标更必须是“绿色”的。

与医药一样，农药创新的源头在于生物靶标创新，而靶标的创新难度远远高于农药的创制难度。所谓药物靶标是一种能够与化学试剂特异性结合并产生药效的分子结构。尽管通过现有农药分子结构的排列组合，常可发现针对现有靶标的新活性化合物先导或药物，但难以发现超越现有化合物作用特点的先导或农药。因此，“绿色”靶标的研究与发现在全世界范围是一研究难点，并得到高度关注，是竞争激烈的领域。探索昆虫特有靶标过程就充分反映了获取“绿色”靶标的难度。杀虫剂的作用对象——有害昆虫与人及哺乳动物之间具有高度生物相似相近性。这一特点不仅导致杀虫剂对环境生态及人类健康产生的影响远远超过除草剂、杀菌剂、杀病毒剂的影响，而且导致获得“绿色”杀虫剂分子靶标的难度非常大，同时抗药性的产生又进一步加大了这一难度。自20世纪80年代开始，昆虫生长调节剂成为“绿色”杀虫剂的代表。然而，由于人们一直没有在昆虫几丁质相关酶的靶标分子生物学方面取得进展，导致“绿色”杀虫剂创新速度缓慢。

与几丁质代谢有关的酶包括几丁质酶和 β-*N*-乙酰己糖胺酶，是人们普遍认为的“绿色”农药潜在靶标。但是几丁质酶却未能成为理想的靶标，高效的几丁质酶抑制剂 allosamidin、argifin 以及 argadin 等也没有成为“绿色”农药。其原因就在于人、哺乳动物、植物以及微生物均含这种酶，因而造成这些抑制剂对几丁质生物和非几丁质生物都有抑制活性。而 β-*N*-乙酰己糖胺酶更复杂。该酶不仅存在于不同生物体中，而且参与多个生命过程，包括糖缀合物（如糖蛋白和糖脂等）的合成与降解，以及几丁质的降解过程（主要在细菌、真菌以及节肢动物中存在)。昆虫体内的 β-*N*-乙酰己糖胺酶均参与以上两个过程。因此至今人们没有能获得真正高度种属专一性的几丁质代谢相关的靶标酶。

真正能够成为药物靶标的分子或基因其实并不多。以医药为例，2000 年人类基因组计划的完成使人们对于药物靶标开发前景的预期得到了空前的提高，但随后新的靶标药物研发的失败率不断的增加，使人们对这一判断产生了极大怀疑。目前认为分子药物靶标数目不及预期的 1/10。比医药更为紧迫的是，已知农药的靶标更少。而事实上，与全世界庞大的农药工业、农药使用量以及数以千计的农药品种相比，已知的杀虫剂的靶标只有几个，而按照“绿色”的要求，其量就更少。

靶标分子生物学研究表明“绿色”农药的靶标至少有两个特征：一是靶标的特异性，二是靶标与作用小分子间的选择性。其发现过程至少包括三个阶段：生物大分子的发现，潜在靶标的验证（成靶的可能性)，作用靶标的确认（靶标的成药性)。评价一个新的药物靶标的开发潜力可以参考如下假设：如果药物靶标在靶标家族以外的同源序列不超过 5 个，参与的调节路径不超过 2 个，靶标分布的主要组织不超过 2 个，那么可以认为这个靶标可能有较好的开发前景。

由于“绿色”农药的靶标研究与创新的整个过程必然贯穿着与其他相关生物的类似或近似靶标的比较学研究，因此，正像农药研究能促进相关医药的发展一样，农药靶标的生物学研究也会带动医药靶标的发现，并深化人们的认识。相关的例子有：人类烟碱受体与昆虫烟碱受体的相似性与差异导致新的杀虫剂先导及抗老年痴呆先导等的发现，杀虫剂苯磺酰脲用于人类的糖尿病的治疗，针对 β-*N*-乙酰己糖胺酶的昆虫几丁质代谢抑制剂 β-*N*-acetyl-*D*-glucosamine-thiazoline（NGT）可以治疗人类神经系统发育疾病。

综上所示，农药要实现“绿色”，其分子靶标必须是“绿色”的。靶标发现的难度成为制约“绿色”农药发展的关键之一。靶标分子生物学研究意义不仅为“绿色”农药的创制和发展奠定了基础，还为促进农药和医药相互支撑及共同发展提供了相互借鉴的研究平台，并在此基础上，可能发展建立一门新的学科——农药医药靶标的比较生物学。

参 考 文 献

[1] Ió pezó , Fernández-Bolaños J G, Gil M V. New trends in pest control: the research for greener insecticides. Green Chemistry, 2005, 7: 431～442

[2] Overington J P, Al-lazikani B, Hopkins A L. How many drug targets are there? Nature reviews: Drug discovery, 2006, 5Dec: 993～996

[3] Zheng C, Han L, Yap C W, Xie B, et al. Progress and problems in the exploration of therapeutic targets. Drug Discovery Today, 2006, 11 (9/10): 412～420

[4] Cohen E. Chitin synthesis and degradation as targets for pesticide action. Archives in Insect Biochemistry and Physioologyl, 1993, 22: 245～261

[5] Andersen O A, Dixon M J, Eggleston I M, et al. Natural product family 18 chitinase inhibitors. Natural Product Report, 2005, 22: 563～579

[6] Tropak M B, Reid S P, Guiral M, et al. Pharmacological enhancement of β-hexosaminidase activity in fibroblasts from adult Tay-Sachs and Sandhoff patients. Journal of Biological Chemistry, 2004, 279 (14): 13 478～13 487

[7] Intra J, Pavesi G, Horner D S. Phylogenetic analyses suggest multiple changes of substrate specificity within the glycosyl hydrolase 20 family. BME Evolutionary Biology, 2008, 8 (124): 1471～2148

撰稿人：杨　青[1]　钱旭红[2]

1. 大连理工大学环境与生命学院，qingyang@dlut.edu.cn

2. 华东理工大学，xhqian@ecust.edu.cn

农药的生物合理设计

Biorational Design of Pesticides

在世界人口日益膨胀的今天，如何在日益减少的有限耕地上生产出满足人口不断增长所需要的粮食，这是全球面临的一个严峻挑战。使用农药是提高单位面积粮食产量的最有效方法之一。据有关资料统计，各种有害生物给农作物造成的损失约占世界每年总收获量的三分之一，如果停止使用农药，损失还会成倍的增加。我国是一个农业大国，每年通过农药防治挽回的粮食损失达5400万吨。如果在我国停止使用农药，意味着将有几亿人挨饿，所以农药仍是目前保障农作物生产安全的重要武器。除此之外，农药在防治疾病传播方面也发挥了重要作用。

然而，一些传统农药在保护农作物的同时，其毒副作用给环境造成了极大的危害。因此，一些毒副作用很大的传统农药品种相继被禁用，而农药新品种的登记要求也越来越严格，甚至于在某些方面超过了医药的登记标准。那么，为什么传统农药品种的毒副作用会那么大呢？一个主要原因就在于：传统农药都是在随机筛选的过程中发现的，而且往往只强调对有害生物的“杀死”，而忽略了对环境及其他有益生物的危害。因此，要克服农药的毒副作用，使农药成为一种“绿色”的化学品，就必须对农药分子进行合理化设计[1]，从“源头上”将农药的毒副作用降到最低。

那么，怎么样才能实现农药分子的合理设计呢？换句话说，合理设计农药分子时需要考虑哪些关键问题呢？

首先，就是“高效性”。农药是一种投放到环境中的化学品，要想将农药对环境的影响降低到环境可承受的范围内，就必须减少投放量。也就是说，农药必须高效。传统农药的亩用量往往以数百克或千克计，现代农药的亩用量则往往在10g以下，甚至更低。由于农药分子都是通过与特定的生物大分子之间的相互作用来发挥生物活性的，因此，要想使设计出来的农药分子实现高效性，就必须从分子水平上充分考虑生物大分子活性口袋内的农药分子与氨基酸残基之间的相互作用（如氢键相互作用、疏水相互作用、静电相互作用、π-π相互作用等），使它们彼此之间达到最佳“匹配”，这种相互作用力的强弱是决定农药分子生物活性强度的最主要因素[2,3]。这里需要特别指出的是，氢键在农药分子与生物大分子的相互作用中扮演了非常重要的角色。一个氢键的差别可以导致农药分子之间

的活性相差 10～1000 倍。因此，生物合理设计的一个主要任务就是从理论上精确预测农药分子与生物大分子相互作用力的大小。然而，由于生物体系的复杂性，这种相互作用力的精确预测是一个很大的难题。此外，20 世纪 60 年代发展起来的定量结构活性关系研究（QSAR）在农药结构优化中发挥十分重要的作用，但发展更加准确的结构描述符却是 QSAR 研究中受到长期关注的难题[4]。

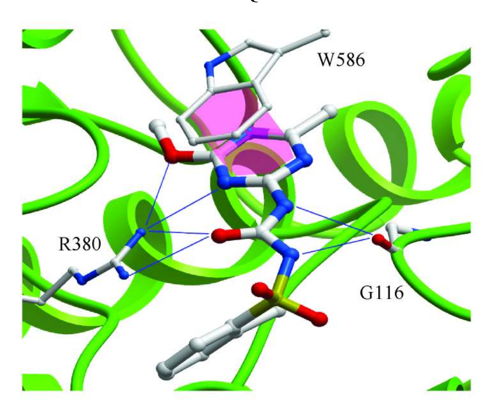


图 1　第一个超高效除草剂氯磺隆（用球棍模型表示）与植物乙酰羟酸合成酶的作用方式

粉红色表示两个芳环之间的 π-π 相互作用，紫色线表示氢键相互作用

其次，就是“选择性”。农药的选择性不仅是指在有害生物和有益生物之间的选择性，而且还包括在作物与病虫草之间的选择性[5]。以除草剂为例，不仅要在杂草和动物（尤其是人类及哺乳动物）之间有选择性，而且还要实现“草死苗活”，即在杂草和作物之间产生选择性。由于作物和杂草均属高等植物，要在这两者之间产生选择性相对而言比较困难。对于杀虫剂而言，要在害虫和益虫之间产生选择性也不是一件容易的事情。目前，由于农药的选择性机制是十分复杂的，因此农药分子的选择性基本上还是通过随机筛选发现的，还没有实现选择性的合理设计。由于自然界的生物多样性，很多生物在长期进化过程中形成了各自独特的代谢途径。例如，在某些植物体内，除草剂能被迅速代谢为活性较低或无活性的物质；而在有些植物体内，除草剂会被代谢为活性更高的物质。结果后者被杀死，前者的生长则没有受到影响，从而产生了选择性。因此，要实现选择性的合理设计，就必须清楚各种生物的代谢机制。这不仅是一个任重道远的工作，更是一个难度相当大的工作。目前，一个实现选择性的相对简单途径是选择有害生物特有的靶标来设计农药分子。由于有益生物没有相应的靶标，设计出来的农药分子往往不会对有益生物产生副作用。例如，针对光合作用系统设计除草剂一般情况下不会对动物产生毒性。

第三，就是“低残留”。农药在环境及农产品中的残留引起了全世界的广泛

关注，也给农药带来了极大的负面影响。农药残留是指残存在环境及生物体内的微量农药原体、有毒代谢物、降解物和杂质等。导致农药残留的因素有很多，其中一个重要的原因就是农药分子自身的化学稳定性。一些农药分子由于化学结构非常稳定，施用后不易降解，很容易在自然界中富集，严重的还会在食物链中传递并最终导致生物富集。然而，农药的降解是一个十分复杂的过程[6～8]，一些环境因素，如温度、光照、降雨量、土壤 pH 及有机物含量、植被情况、微生物种群等也在不同程度上影响着农药的降解速度，一些具有相似化学结构的农药分子也可能在降解上存在很大的差异，这就给我们的设计带来了很大的困难。近年来，人们发展了一种定量结构-生物降解性关系（QSBR）方法来预测有机物的生物降解性能，并希望将其应用于农药的生物合理设计。所谓 QSBR，就是在有机化合物的结构描述因子和降解性能之间建立一种定量关系，从而实现预测的目的。但是，QSBR 还处于起步阶段，还有很多关键问题没有得到解决。例如，化合物的降解性质如何定量描述？不同的降解模型如何建立？只有这些问题得到妥善解决，QSBR 才能够真正在农药分子残留性质的预测方面发挥作用。

农药的生物合理设计是一个十分复杂的系统工程，不仅要考虑农药分子与靶标之间的相互作用，还要考虑吸收、传导等输送性能。除此之外，降解、代谢、迁移等环境行为也是不可忽视的重要因素。然而，所有这些环节都是极其复杂的，目前的合理设计研究还仅仅只能考虑农药分子与靶标间相互作用的环节，其他环节还远没有达到“合理设计”的层次。因此，农药的生物合理设计是摆在每一位农药研究人员面前的科学难题。

参 考 文 献

[1] Menn J J, Henrick C A. Rational and biorational design of pesticides. Philosophical transactions of the royal society of London. Series B, Biological Sciences, 1981, 295: 57

[2] Greer J, Erickson J W, Baldwin J J, et al. Application of the three dimensional structures of protein target molecules in structure-based drug design. J. Med Chem., 1994, 37: 1035

[3] Beulke S, Dubus I G, Brown C D, et al. Simulation of pesticide persistence in the field on the basis of laboratory data-A review. J. Environ. Qual. 2000, 29: 1371～1379

[4] Lein W, Bornke F, Reindl A, et al. Target-based discovery of novel herbicides. Curr. Opin. Plant Biol., 2004, 7: 219～225

[5] Walsh T A. The emerging field of chemical genetics: potential applications for pesticide discovery. Pest Manag. Sci., 2007, 63: 1165～1171

[6] Karelson M, Lobanov V S. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR Studies. Chem. Rev., 1996, 96: 1027～1043

[7] Kah M, Beulke S, Brown C D. Factors influencing degradation of pesticides in soil. J. Agric. Food Chem., 2007, 55: 4487

[8] Gunnarsson B, Wennmalm A. Drug design should involve consideration of environmental risk and hazard. Lett. Drug Des. Discov., 2008, 5: 232～235

撰稿人：杨光富

华中师范大学农药与化学生物学教育部重点实验室，gfyang@mail.ccnu.edu.cn

农药的剂量传递

Pesticide Delivery and Dose Transfer

农药是一类精细化工产品，随着现代科技的发展，它的生物活性迅速提高。如拟除虫菊酯类杀虫剂、磺酰脲类除草剂等农药，每亩地农药有效成分的用量可以低至 1 g 左右，一些更高效的农药正处于进一步的研究开发中。

农药与医药一样，只有经过剂量传递（delivery and dose transfer）[1]才能发挥生物效果。与医药的剂量传递对象为人体不同，农药的剂量传递对象为农田的病原菌、害虫、杂草等生物群体，农田的有害生物个体不可能像人一样自己主动取食药物，而需要采用合适的技术手段把药剂释放到环境中，使有害生物与药剂接触，然后逐渐转移到有害生物靶标上。尽管农药的生物活性很高，但农药的剂量传递效率却非常低。据测算，田间喷洒出去的农药只有 25%～50%能够沉积在作物叶片上，不足 1%的药剂能沉积在靶标害虫上，只有 0.03%的药剂能够起到杀虫作用。因此，很多植物保护专业人士发出“喷洒农药是世界上效率最低的劳动”感叹[2,3]。例如，室内毒力测定结果表明，毒死蜱对棉铃虫的 LD_{90} 大约为 15 μg/g，假如按每亩 500 头棉铃虫（每虫体重 2 g）计算，假如喷洒除去的药剂能够全部击中害虫靶标，则每亩棉田只需要约 15 mg 毒死蜱就可以控制棉铃虫，而实际毒死蜱的登记用量为每亩 30～60 g 有效成分，其剂量传递效率不足 0.05%。另外，喷洒到农田的药剂由于光照、水等因素造成有效成分降解，也影响着农药的剂量传递效率。

农药的剂量传递效率非常之低，使用的农药绝大部分都不能有效击中病虫草等有害生物，而是进入环境和农产品中，造成环境污染和农药在农产品中残留风险。

从农药的生物学效果和农药喷洒后的药剂沉积分布来看，农药的剂量传递效率可分为广义和狭义两种：广义农药剂量传递效率即为真正发挥病虫害防治作用的药剂占所使用农药总量的比值；狭义农药剂量传递效率在农药喷雾技术条件下，喷洒后沉积在作物上的农药量相对于施药总量之比值，也称为“有效利用率”或者“沉积回收率”，这是衡量农药喷雾水平高低的基本参数，目前，农药的剂量传递效率只有 30%左右。

为防治农田病虫草害，我国每年都需要向农田投放 100 多万吨农药。但由于有害生物在田间世代重叠，而喷洒到农田的农药则由于光照、水解等而迅速分

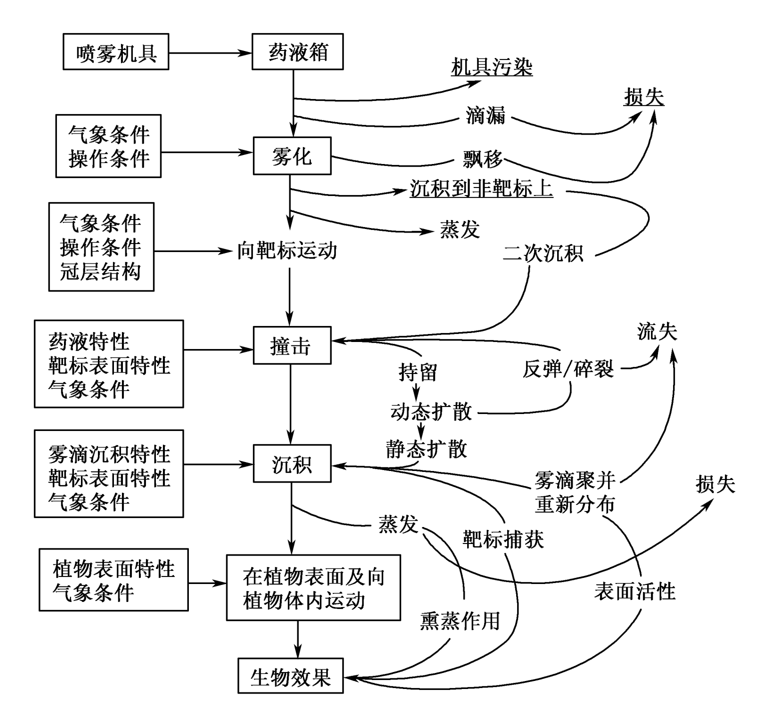


图1　农药喷雾时的剂量传递[1]

解，就需要短时间内在田间重复喷洒药剂。另外，农田的病虫草等有害生物则并不愿“被动挨打”，而是通过体表的刚毛、蜡质层，或者通过基因突变等来对抗农药的杀灭作用。

以上种种原因导致农药的使用“事倍功半”，田间多次反复喷洒农药，由于剂量传递效率低，不仅费工、费时、浪费资源，还会造成环境和食品污染。

如何提高农药的剂量传递效率呢？利用现代化学技术也许是其中一条重要的途径。

（1）农药控制释放技术的研究应用[2～6]　采用“绿色”环保的生物可降解的高分子聚合材料，开展农药控释与靶向载药系统构建，制备具有控制释放功能的微胶囊农药，延长农药在田间的持效期，提高剂量传递效率。如采用 N，N'-亚甲基双酰胺为交联剂研制的福美双控制缓释剂[4]、以黄原胶为生物材料制备的甲基毒死蜱控制释放剂[5]、聚甲基丙烯酸酯（PMMA）为囊材制备的戊唑醇微胶囊剂[6]等，都可以显著延长药剂的作用时间。与甲基毒死蜱乳油相比，甲基毒死蜱控制释放剂处理对储粮害虫的控制时间由90天延长到180天，并且药剂在储粮中的残留水平也低于常规乳油处理[5]。戊唑醇微胶囊剂处理种子，由于药剂释放时间延长，药剂剂量可以在小麦锈病发生时传递到小麦叶片上，可以减少或取消杀菌剂的喷雾处理[6]。以上成功案例都说明通过控制释放（controlled re-

lease)，可以提高剂量传递的效率，减轻农药对环境的影响。

（2）表面活性剂的研究应用[1]　农药雾滴与叶片表面撞击时，会发生弹跳（bouncing）现象，特别是对于难润湿的植物叶片，高速显微摄影显示，即使小雾滴在以 0.57 m/s 的低速度下撞击豌豆叶片时也会发生 2～6 次弹跳。添加表面活性剂，会减少液滴弹跳次数，增加沉积量。一些新型表面活性基如三甲基硅氧烷表面活性剂，可以把农药药液的表面张力降低到 20 mN/m，使农药迅速在蜡质表面上铺展开，通过调整药液的表面张力以及其在叶片上的接触角，就可以使其在作物叶片上形成最佳沉积，提高农药剂量传递效率，减轻环境污染。

（3）农药剂型的靶标生物适应性优化[2]　由于不同农药剂型的理化特性的差异，同一种农药的不同剂型在同样喷雾条件下，在作物叶片上的沉积持留量也有差异，进而影响其生物效果。例如，氟虫腈（fipronil）水分散粒剂（WG）对烟芽夜蛾的触杀毒力 LD_{50} 为 2.0 μg/g，而乳油（EC）的 LD_{50} 却相对较低，为 1.7 μg/g；戊唑醇（tebuconzole）在大麦的沉积量试验表明，乳油（EC）在大麦叶片上的沉积量是可湿性粉剂（WP）的两倍。这说明农药剂型在农药科学使用、提高农药剂量传递效率等方面有其重要的作用，研究并利用这种规律，对降低农药投放量、降低环境污染同样会有帮助。

（4）农药的合理轮用、混用以及增效剂的研究应用[1]　农药在田间的反复应用，其选择压导致抗性种群数量的增加，造成药效下降，剂量传递效率降低。生物合理的轮换用药、混合用药是解决抗药性风险，提高剂量传递效率的途径之一；研究应用增效剂是提高农药剂量传递效率的又一重要途径。

农药控制释放技术研究、高性能表面活性剂应用、农药剂型的靶标生物适应性的优化以及农药轮用、混用和增效剂的应用，都可以显著提高农药的靶向性，提高农药在生物靶标的润湿铺展、吸收、渗透和毒力发挥等，进而提高农药的剂量传递效率。

参 考 文 献

[1] 袁会珠. 农药使用技术指南. 北京：化学工业出版社，2004：185～187

[2] 屠豫钦. 农药剂型和制剂与农药的剂量传递. 农药学学报，1999，1（1）：1～6

[3] 屠豫钦，袁会珠，齐淑华等. 我国农药的有效利用率与农药的负面影响问题. 世界农药，2003，25（6）：1～4

[4] Singh B，Sharrma D K，Gupta A. In vitro release dynamics of thiram fungicide from starch and poly(methacrylic acid)-based hydrogels. Journal of Hazardous Materials，2008，154：278～286

[5] Singh S K，Fan LT. A biopolymer-based pesticide delivery system for insect suppression in stored grains. Pesticide Science，1989，25（3）：273～288

[6] Asrar J，Ding Y，Monica R E. Controlled release of tebuconazole from a polymer matrix

microparticle：release kinetics and lengh of efficacy. Journal of Agricultural and Food Chemistry，2004，52：4814～4820

撰稿人：袁会珠　杨代斌
中国农业科学院植物保护研究所，hzhyuan@ippcaas.cn

链式缩聚反应

Chain-Growth Condensation Polymerization

缩聚反应（condensation polymerization）是官能团间多次发生缩合反应形成聚合物的过程，兼有缩合产生小分子和聚合生成高分子的双重含义，即反应不仅生产聚合物，而且伴随着水、醇、胺等小分子副产物产生。例如，聚酯的合成就是一种典型的缩聚反应。缩聚物中往往保留官能团的结构特征，故大部分缩聚物都是杂链聚合物。缩聚反应是合成高分子化合物的基本反应之一，尼龙、聚酯等传统高分子材料和聚芴、聚苯等新型共轭光电功能高分子材料均采用这种聚合反应制备。

科学工作者已经对缩聚反应作了一系列深入的研究，但是，作为一种逐步聚合反应（step-growth polymerization），常规的缩聚反应难以制备高分子量聚合物，而且分子量分布较宽。由理论推算的可能实现的分子量分布最小值约为 2，实际上，聚合反应中存在的副反应、官能团的不等摩尔、分子链末端官能团的包埋等因素，使得聚合过程会不同程度偏离理论动力学过程，因此分子量分布的实际值要比理论值宽得多。而分子量高、分子量分布窄的缩聚物有重要的应用价值。因此，发展与建立经济、有效的聚合方法，使得在温和的反应条件下能够制备高分子量、窄分子量分布的缩聚聚合物具有重要科学意义和应用价值。

活性聚合是指链引发、链增长开始后，只要有单体存在，聚合链就将不断增长，聚合物分子量随转化率提高呈线性增加，直到人为加入终止剂后，才终止反应的一种聚合反应。若加入不同的单体则可制得嵌段（二嵌段、甚至多嵌段）共聚物。活性聚合产物的分子量可以通过引发剂和单体比例控制，且分子量分布很窄。和普通逐步缩聚反应相比，链式聚合反应（chain-growth polymerization）中具有活性聚合特征的链式聚合反应，例如阴离子活性聚合、原子转移自由基聚合等，具有反应可控性好、端基易控制等优点。若应用链式聚合反应制备缩聚产物，也可以实现产物的结构及分子量可控，即为链式缩聚反应（chain-growth polycondensation）[1～3]。

自然界中很多天然高分子化合物都是通过酶的作用进行缩聚反应实现分子量可控。尽管反应过程复杂，但这些反应基本可以视为链式缩聚反应。对于合成高分子，链式缩聚反应实现的关键点在于阻止单体间的相互反应。可以通过取代基效应影响单体活性，使单体活性低于聚合物末端活性（图 1）[1]。

图 1　取代基效应实现链式缩聚反应[1]

事实上，已经广泛开展的环内酯、交酯的开环聚合就属于链式缩聚反应。将单体先制成环状单体，如 ε-己内酯、乙交酯、丙交酯等，进行开环聚合，所得聚酯分子量可控且较高，分子量分布较窄。

上述链式缩聚反应表现为活性聚合性质，还可以合成结构可控的嵌段共聚物、星形共聚物及接枝共聚物。实现链式缩聚反应的途径还有多种，例如可以通过非均相反应（图 2），不溶的固相单体分散于有机溶剂中，通过相转移催化剂以适当速度转移到反应溶液中实现可控链式缩聚反应[1]。

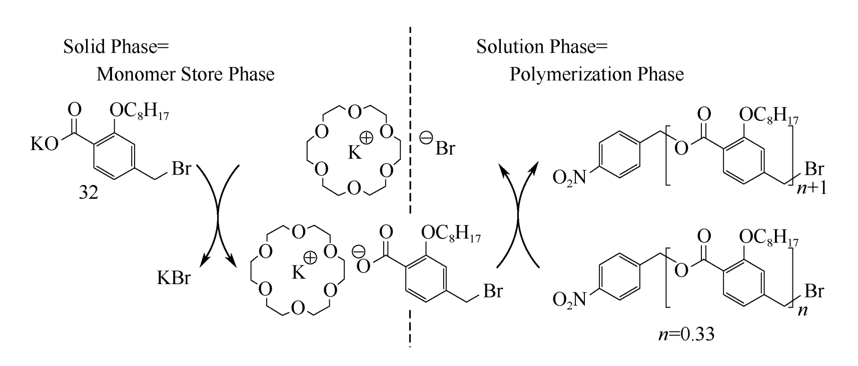


图 2　非均相反应实现链式缩聚反应[1]

运用链式缩聚合成共轭高分子，同样具有重要意义。共轭高分子在能源、显示、通讯等领域具有巨大应用潜力。作为一种新型刚性链高分子，和经典高分子相比，共轭高分子具有全新的化学、物理性质（如光电响应特性）和应用领域（半导体领域）。在半导体领域的应用对高分子分子结构的确定性和纯度要求更高，因此，低缺陷、高纯度且具有确定链结构（包括单元结构与组成、端基、区域规整度、序列分布等）的共轭高分子的可控合成与高纯制备是目前共轭光电功

能高分子领域研究焦点之一。目前，共轭高分子的合成主要采用 20 世纪 70 年代以后发展起来的金属催化偶联有机反应合成，反应一般包括氧化加成、金属转移和还原消去三个过程，聚合过程属于逐步缩聚反应。和经典缩聚反应相同，这种缩聚反应对单体纯度要求很高，难以对聚合过程和分子结构（分子量、分子量分布、端基、缺陷等）进行有效控制，而且聚合时间相对较长，不利于发展规模化生产。另外，通过金属催化偶联逐步缩聚反应很难合成嵌段共轭高分子，对与光电性能直接相关的凝聚态结构进行控制。链式缩聚反应能够解决上述共轭高分子合成中存在的问题，满足学科发展与应用要求。

日本科学家 Yokozawa 和美国科学家 McCullough 在研究苯和噻吩 AB 单体（BrArMgCl）的 Kumada 聚合时发现，采用适当配体的 Ni 催化剂，在温和的聚合反应条件下，所获得的共轭高分子的分子量分布小于 1.2，而且，分子量与单体转化率成正比、与催化剂量成反比，即聚合反应是具有准活性特征的链式缩聚（图 3）。这类聚合反应目前仅适用于聚噻吩和聚苯的合成[4~7]。同时，与相应的单元有机反应相比，聚合反应的反应温度明显降低，反应速度明显加快，在室温下 30min 聚合反应即可完成。这种链式缩聚反应发生的本质可能是由金属转移生成的中间体没有发生还原消去反应释放出自由 Ni 催化剂，而是金属催化剂中心不断向链段转移生成新的链增长催化剂活性中心。也就是说，在单元有机反应中的还原消去与氧化加成两个反应过程被一步分子内金属催化中心转移所取代。由于在金属催化偶联反应中，这两个过程通常是速度控制步骤，因此聚合反应速度大大加快。目前，利用这种准活性聚合已能够合成由 3 位含不同取代基的噻吩单元组成的两嵌段共聚物[8]。

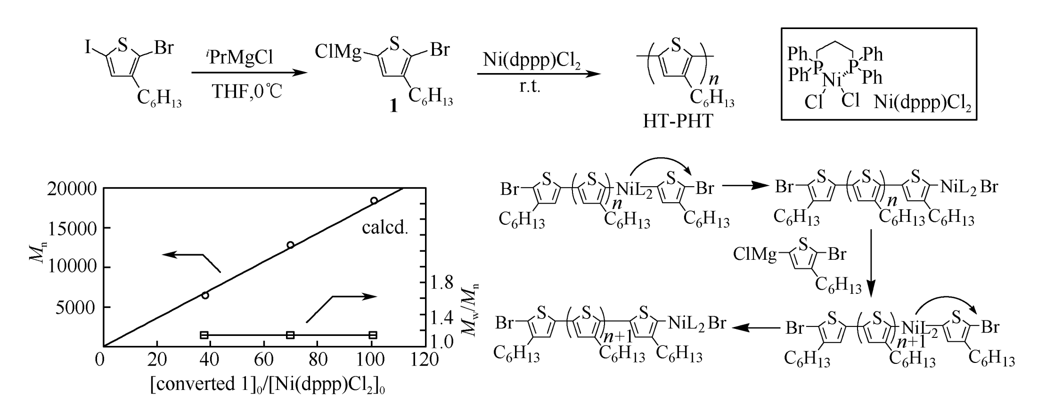


图 3 区域规整聚（3-己基噻吩）的链式缩聚反应

共轭高分子的链式缩聚反应目前存在的主要问题有：①溶剂选择范围窄。目前主要溶剂是四氢呋喃。在聚噻吩合成中，当分子量超过 15000～20000 时，聚合物会沉淀出来，因此，高分子量聚噻吩合成的可控性仍然有问题。②普适性问

题。目前相对比较成功的体系是聚噻吩和聚苯的 Kumada 合成，虽然 Yokozawa 等最近证明，通过催化剂配体的选择也可以实现聚芴的 Suzuki 可控聚合[9]，但是链式缩聚反应在合成共轭高分子中是否有普适性仍有待验证。一方面，这类链式缩聚反应能否适用于不同芳香单体；另一方面，能否通过 Suzuki、Heck、Stille 等其他偶联反应实现链式缩聚。③活性中心转移机理与共聚。由于催化剂中心的转移过程和控制因素尚不清楚，还不能对这种新型聚合反应的链增长机理进行准确描述，使得通过催化剂体系和反应条件设计以实现不同单体的链式均缩聚和共缩聚缺乏理论基础和依据。

针对以上问题，应开展下列研究：①聚合机理与链式缩聚反应的普适性。调节催化剂结构，特别是提高催化剂氧化加成能力，结合对具有不同电子结构、单元长度单体聚合反应动力学的研究，揭示催化剂中心转移机理和过渡态的本质，阐明实现链式缩聚反应的必要条件。在此基础上，开发可适用于不同芳香单体的 Kumada、Suzuki、Heck、Stille 链式缩聚反应的催化剂体系和反应条件。②全共轭共聚物。链式聚合反应的实现使合成由不同芳香单体形成的嵌段共聚物成为可能。由于共聚物的制备不仅可赋予材料多功能性，而且可以控制高分子的凝聚态结构，从而优化共轭高分子的光电性能，因而，在阐明聚合机理的基础上，研究不同芳香单体的共聚合，获得具有特定序列分布的共聚物具有重要意义。③rod-coil共聚物。利用 rod-coil 共聚物多变的自组装能力，可以构筑丰富多样的纳米结构，用于光电性能的提高和新功能的开发。特别是链式聚合的催化剂活性中心始终处于链末端为端基功能化提供了可能，可用于制备大分子单体或引发剂，从而通过一步或多步反应直接合成 rod-coil 嵌段共聚物光电功能材料。另外，在实现链式缩聚反应的基础上，研究窄分子量分布的链式缩聚产物的超分子自组装行为，将开辟新的研究领域。如何实现重要的非芳烃单体的链式缩聚反应也是今后的研究重点。

参考文献

[1] Yokoyama A, Yokozawa T. Converting step-growth to chain-growth condensation polymerization. Macromolecules, 2007, 40: 4093～4101

[2] Ueda M. Sequence control in one-step condensation polymerization. Prog. Polym. Sci., 1999, 24: 699～730

[3] Kricheldorf H R. Polypeptides and 100 years of chemistry of amino acid N-carboxyanhydrides. Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45: 5752～5784

[4] Miyakoshi R, Yokoyama A, Yokozawa T. Development of catalyst-transfer condensation polymerization. synthesis of p-conjugated polymers with controlled molecular weight and low polydispersity. J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem., 2008, 46: 753～765

[5] Miyakoshi R, Yokoyama A, Yokozawa T. Catalyst-transfer polycondensation. Mecha-

nism of Ni-catalyzed chain-growth polymerization leading to well-defined poly（3-hexylthiophene）. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127: 17542～17547

[6] Jeffries-El M, Sauvé G, McCullough R D. Facile synthesis of end-functionalized regioregular poly（3-alkylthiophene）s via modified grignard metathesis reaction. Macromolecules, 2005, 38: 10346～10352

[7] Miyakoshi R, Shimono K, Yokoyama A, Yokozawa T. Catalyst-transfer polycondensation for the synthesis of poly（p-phenylene）with controlled molecular weight and low polydispersity. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128: 16012～16013

[8] Zhang Y, Tajima K, Hirota K, Hashimoto K, Synthesis of all-conjugated diblock copolymers by quasi-living polymerization and observation of their microphase separation. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130: 7812～7813

[9] Yokoyama A, Suzuki H, Kubota Y, et al. Chain-growth polymerization for the synthesis of polyfluorene via Suzuki-Miyaura coupling reaction from an externally added initiator unit. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129: 7236～7237

撰稿人：耿延候[1]　袁金颖[2]　隋晓锋[2]

1. 中国科学院长春应用化学研究所，yhgeng@ciac.jl.cn

2. 清华大学化学系

螺旋选择性自由基聚合反应

Helix-Sense-Selective Radical Polymerization

螺旋结构是一种重要的手性结构。不同层次上的螺旋结构的形成和转化在生命过程中的信息传递、能量存储以及结构构建等方面起着不可或缺的作用，公众熟悉的例子包括蛋白质的 α 螺旋、DNA 的双螺旋以及胶原的三重螺旋结构[1,2]。几乎所有的天然高分子都是手性的，但绝大多数合成高分子都是非手性的。一般认为这是合成高分子在分子识别、催化等功能方面远逊于天然高分子的一个重要原因。

螺旋链光学活性高分子是指具有某一方向占优或单一方向螺旋构象的旋光性高分子，其旋光性主要源自主链的螺旋构象。理论和实验研究结果表明，立构规整和主链内旋转位垒足够大是合成高分子能够形成螺旋构象的必要条件。迄今为止，能同时满足这两个条件的主要为聚甲基丙烯酸三苯甲酯（TrMA）及其类似物、聚异氰酸酯、聚异氰化合物、聚三氯乙醛、芳香族聚酰胺、π 共轭高分子（如聚乙炔）和低聚物（如低聚噻吩）等仅有的几类聚合物[3]。其主要原因是螺旋链光学活性高分子的合成一般经离子或配位聚合反应进行，对单体和溶剂的纯度要求高，往往需要无水无氧操作，并且许多功能性单体的极性基团易与增长链活性中心或过渡金属离子反应。螺旋选择性自由基聚合反应是指能够合成螺旋链光学活性高分子的自由基聚合反应，如图 1 所示。

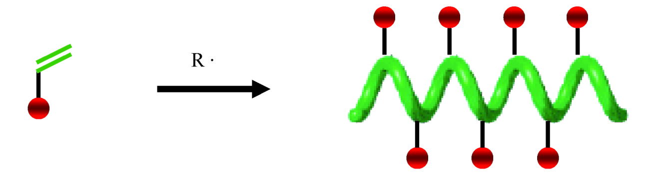


图 1　螺旋选择性自由基聚合反应

自由基聚合反应适用单体广、操作简单、费用低，是工业上和实验室最广泛使用的一种聚合方法，但通常情况下其对聚合物立体结构调控的能力较低，只能制备非等规高分子。日本科学家 Okamoto 等最早开展了螺旋选择性自由基聚合反应研究，他们发现非手性单体甲基丙烯酸酯（1-苯基苯并环庚酯，PDBSMA）在合适条件下经自由基聚合得到的聚合物具有旋光性[4]。后来，他们又陆续报道

了几种结构与 TrMA 或 PDBSMA 相似的手性单体的螺旋选择性自由基聚合反应[5]。受甲壳型液晶高分子概念的启发，笔者等发展了另外一类可用自由基聚合反应制备螺旋链光学活性聚合物的单体体系。第一个成功的例子是手性潜液晶单体，(＋)-2,5-双［4′-((S)-2-甲基丁氧基）苯基］苯乙烯[6]。进一步的研究表明，该类单体螺旋选择性自由基聚合过程中的手性长程传递与其不对称原子的构型和离双键的距离有关，且可从热力学与动力学两个方面有效调控[7,8,9]。

总的说来，虽然螺旋选择性自由基聚合反应的理论意义和应用价值是显而易见的，但相关研究开展得比较晚也比较少，单体的种类有限，对反应规律和影响因素缺乏系统、深入的认识。今后的研究可重点从以下几个方面开展：

（1）立构规整自由基聚合反应　碳自由基为 sp^2 杂化，聚合过程中，单体双键向增长链自由基接近时既可从平面的上方又可从平面的下方，这是自由基聚合难以控制聚合物立体结构的根本原因。发展立构规整自由基聚合反应，将会大大增加光学活性高分子的种类。

（2）非大体积单体的设计与螺旋选择性自由基聚合　目前可进行螺旋选择性自由基聚合的单体主要为 Okamoto 等研究的甲基丙烯酸酯类和笔者等研究的苯乙烯类单体，其共同特点是侧基的体积较大，因而有利于螺旋构象的稳定，而天然高分子的螺旋构象主要是通过分子间及分子内的弱相互作用（如氢键）维持的。

（3）不含手性原子的螺旋链光学活性高分子　通常，螺旋链光学活性高分子由手性单体聚合得到，即聚合物主链或侧链上含有不对称原子。手性单体的种类较少、价格昂贵，这在一定程度上影响了螺旋链光学活性高分子的合成和系统研究。

参 考 文 献

［1］Eyre D R. Collagen-molecular diversity in the bodys protein scaffold［J］. Science，1980，207：1315～1322

［2］Robbie K，Brett M J，Lakhtakia A. Chiral sculptured thin films［J］. Nature，1996，384：616

［3］Nakano T，Okamoto Y. Synthetic helical polymers：conformation and function［J］. Chem. Rev.，2001，101（12），4013～4038

［4］Nakano T，Mori M，Okamoto Y. Stereospecific radical polymerization of 1-phenyldibenzosuberyl methacrylate affording a highly isotactic polymer［J］. Macromolecules 1993，26（4），867～868

［5］Azam A K M F，Kamigaito M，Okamoto Y. Asymmetric radical polymerization and copolymerization of *N*-(1-phenyldibenzosuberyl) methacrylamide and its derivative leading to optically active helical polymers［J］. J Polym Sci Part A：Polym Chem 2007，45（7）：

1304～1315

[6] Yu Z N, Wan X H, Zhang H, Chen X F, Zhou Q F. A free radical initiated optically active polymer with memory of chirality after removal of the inducing stereogenic centers [J]. Chemical Communications, 2003, 974～975

[7] Liu A H, Zhi J G, Cui J X, Wan X H, Zhou Q F. Thermotropic and chiroptical properties of poly {(+) -2, 5-bis [4- ((s) -2-methylbutoxy) phenyl] styrene} and its random copolymer with polystyrene [J]. Macromolecules, 2007, 40 (23): 8233～8243

[8] Zhi J G, Zhu Z G, Liu A H, Cui J X, Wan X H, Zhou Q F. odd-even effect in free radical polymerization of optically active 2, 5-bis [(4′-alkoxycarbonyl) phenyl] styrene [J]. Macromolecules, 2008, 41 (5): 1594～1597

[9] Cui J X, Liu A H, Zhi J G, Zhu Z G, Guan Y, Wan X H, Zhou Q F. Synthesis and chiroptical properties of vinyl polymers containing laterally attached 4, 4″-digalactosyloxy-*p*-terphenyl side groups [J]. Macromolecules, 2008, 41 (14): 5245～5254

撰稿人：宛新华

北京大学化学与分子工程学院，xhwan@pku.edu.cn

非石油路线合成高分子

Non Petroleum Route to Polymer Synthesis

目前世界上3%～4%的石油用于合成高分子，这个比例在中国则达到5%，且有进一步上升的趋势，可以说现代高分子工业是严重依赖于石油资源的。随着对石油资源持续稳定供应的担忧进一步加剧，原油价格在2008年7月甚至一度突破了140美元/桶，因此高油价和高原料成本下合成高分子已经成为该领域必须面对的现实。另一方面，《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006～2020年）》也提倡利用非传统资源、提高新型资源利用技术的研究，由此非石油路线合成高分子开始得到重视。如图1所示，所谓的非石油路线合成高分子，主要采用来源丰富的工业气体如二氧化碳、一氧化碳、二氧化硫，以及植物等可再生资源为原料，通过特殊的催化体系和合成方法制备高分子，并采用合适的成型加工技术做成薄膜、纤维、片材、管材等，最终加工成各类塑料制品。

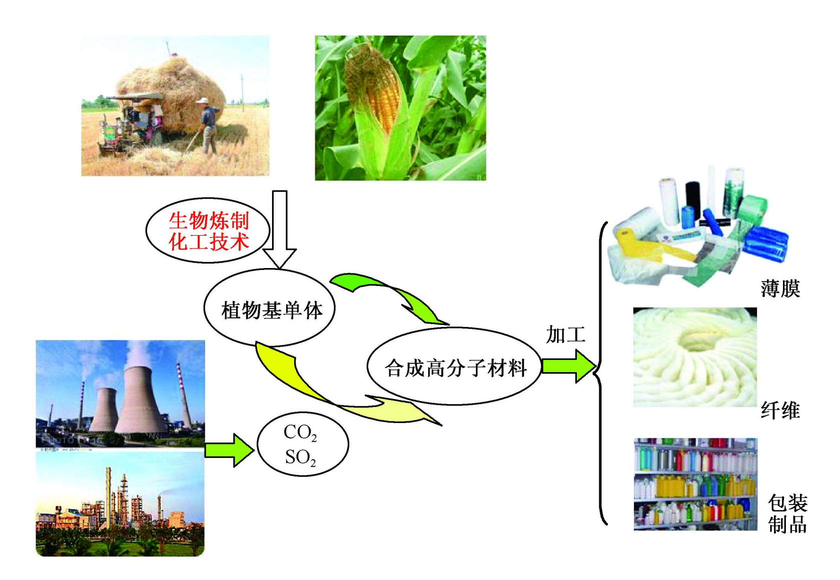


图1　非石油路线合成高分子

非石油路线合成高分子不仅可以大幅度降低合成高分子工业对石油的依赖度，还能实现植物等可再生资源的深加工和高附加值利用，已经成为高分子科学

可持续发展的重要课题，符合世界能源资源结构变化的特点和趋势，为化工原料来源多元化提供技术支撑，推动国民经济的可持续发展。

进入21世纪以来，一些非石油路线合成高分子的工业化技术取得了重要突破，美国NatureWorks（原Cargil Dow）公司的14万吨聚乳酸生产线、美国DuPont公司用于制备芳香族聚酯的万吨级1，3-丙二醇生产线的建立，标志着非石油路线已经在产业上具有一定的竞争力。

目前，非石油路线合成高分子的进展主要体现在以下两个方面：

（1）以二氧化碳、一氧化碳、二氧化硫等工业废气为主要原料合成高分子：二氧化碳是主要的温室气体，但也是取之不尽、用之不竭的化工原料。目前从水泥厂、燃煤火力发电厂、炼钢厂、炼油厂、化肥厂的废气中回收二氧化碳的技术已经基本成熟，万吨级生产线的捕集成本仅为200～800元/吨（纯度99.9%），这是大规模利用二氧化碳的原料和价格基础。随着催化体系的发展，将二氧化碳作为碳氧资源加以利用已经成为二氧化碳利用领域最有工业前景的课题。如图2所示，可以将二氧化碳固定为各种各样的二氧化碳共聚物，其中二氧化碳与环氧化物的共聚物还具有生物降解性能，其工业化已经取得了重要进展。

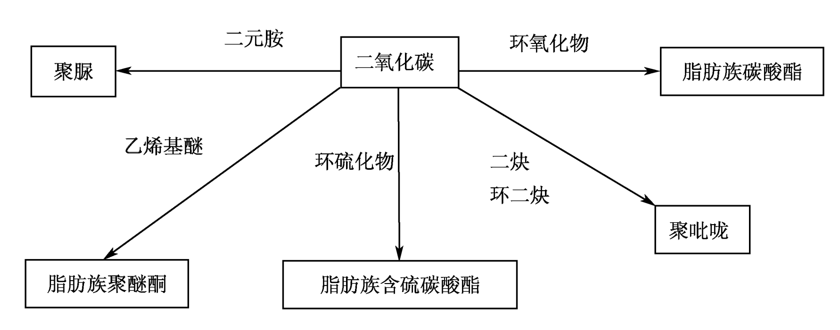


图2　以二氧化碳为主要原料之一合成的二氧化碳共聚物

但是，由于目前所采用的环氧化物的原料绝大部分依赖于化石燃料，从成本和原料供应上制约了二氧化碳-环氧化物共聚物项目的技术推广。有鉴于此，美国康奈尔大学的Coates研究小组采用二氧化碳和柠檬烯环氧化物为原料合成二氧化碳基塑料，尽管所得共聚物的相对分子质量低于10 000，但此工作开辟了全部不依赖于石油路线合成二氧化碳共聚物塑料的新途径，随着石油涨价和对石油资源枯竭的担忧，这是十分值得关注的发展趋势。目前在研的工作主要有：利用从可再生的玉米秆、玉米芯所提取的糠醛，或从橘皮、橙皮提取的柠檬烯为基础原料，通过合适的有机反应，制备呋喃环氧化物和柠檬烯环氧化物。此外，也有从含不饱和双键的大豆油出发制备环氧大豆油，作为环氧化物单体的又一选择。从二氧化碳和植物等可再生资源出发合成的高分子材料，不仅具有生物降解性能，还可以减少对煤、石油资源的依赖程度，已经成为二氧化碳化学转化的主要

研究方向之一。

一氧化碳与烯烃的共聚反应已经在 NatureWorks 公司实现了工业化，表明一氧化碳作为合成高分子的单体是可行的。最近美国的 Coates 小组将一氧化碳与环氧化物反应合成各种内酯，再进行开环反应制备聚羟基丁酸酯等脂肪族聚酯，因此一氧化碳作为合成高分子的单体是值得进行深入研究的。二氧化硫也可以和环氧化物反应合成高分子材料，但由于催化体系的设计问题，目前所得聚合物的分子量较低，但二氧化硫作为单体合成高分子材料的研究也是很有学术和实际应用价值的。

（2）从植物等可再生资源合成高分子材料：2007 年全球塑料产量约为 2 亿吨，而生物质的产量达到 2000 亿吨，约为塑料产量的 1000 倍，仅从植物造纸的产量也达到 3 亿吨，接近塑料的 2 倍，甚至淀粉和糖的产量也超过 2.2 亿吨。因此，生物质、植物等可再生资源理应成为合成高分子材料的主要原料来源。美国 DuPont 公司提出到 2010 年该公司销售额中 25％产品的原料将为可再生原料，一改过去以化石资源为单一原料来源的体系。美国 NatureWorks 公司以谷物为原料建立了 14 万吨聚乳酸生产线。日本一直十分注重资源、能源的循环系统，提出了“生物立国”战略，为社会的可持续发展奠定基础。

从生物质和植物等可再生资源合成高分子主要有化学法和微生物法。其中，聚乳酸就是以植物淀粉生物发酵生产的乳酸为基础原料，经化学方法合成的聚合物。采用微生物方法合成的聚合物主要有聚羟基丁酸酯及其共聚物。此外，利用生物质能制备各类有机化工原料，进而作为合成高分子的单体，如采用生物炼制方法可合成 1，3-丙二醇、丁二酸、丁二醇等单体，成本远远低于化学法，用于合成聚对苯二甲酸丙二醇酯和聚丁二酸丁二醇酯，具有很强的竞争力。

尽管已经有一些非石油路线合成高分子的成功例子，但与石油路线所合成的高分子材料相比，在成本和综合性能上仍然存在较大差距。主要原因一方面是非石油路线下的单体合成步骤较多，难度较大，导致成本偏高；另一方面，与石油路线合成的聚烯烃等相比，非石油路线合成的高分子材料的分子量相对较低、聚合物链结构控制十分困难、聚合物的加工经常面临降解和稳定化的难题。因此降低成本、提高聚合物材料的综合性能是该领域最主要的努力方向，建议重视如下三个研究方向：

（1）二氧化碳等惰性单体的活化问题：二氧化碳是热力学稳定的化合物，二氧化碳的均聚是十分困难的。一般采用特殊的催化体系使其活化，实现其与第二或第三单体的共聚合。由于二氧化碳本身的惰性，活化过程取决于金属配合物与二氧化碳的配位作用，但目前在催化剂的活性、聚合物的一次结构和立体结构控制方面仍有许多难题，值得开展深入研究。

（2）常规单体的低成本高效合成研究：从植物出发合成乙醇，进而合成乙

烯、丙烯，通过乙烯、丙烯合成各类环氧化物，或从二氧化碳和丙烯出发合成丙烯酸酯等常规单体，这需要生物技术与化工技术的有机结合；此外，研究1，3-丙二醇、1，4-丁二醇和丁二酸等单体的高效、低成本、低环境负荷下的合成也十分重要，应强调与有机化学的密切结合，注意原料提取过程和制备专用单体过程的环境污染问题，因为随着合成规模的扩大，环境污染问题可能成为制约因素之一。

（3）复杂单体的可控聚合研究：采用生物或有机化工技术可以合成氨基酸、柠檬酸、呋喃基单体等，这类单体通常可进行缩聚反应，但从这些单体出发很难得到高分子量或结构可控的聚合物，如聚氨基酸的分子量通常较低。主要原因是这类单体通常存在羧基、羟基等多个聚合活性点或多官能度，在聚合反应过程中官能团的保护和去保护技术相当复杂，因此复杂单体的可控聚合是该领域面临的重要挑战之一。

参考文献

[1] Luinstra G A. Poly (propylene carbonate), old copolymers of propylene oxide and carbon dioxide with new interests: catalysts and material properties [J]. Polymer Reviews, 2008, 48 (1): 192～219

[2] Sugimoto H, Inoue S. Recent progress in the synthesis of polymers based on carbon dioxide [J]. Pure and Applied Chemistry, 2006, 78 (10): 1823～1834

[3] Ochiai B, Endo T. Carbon dioxide and carbon disulfide as resources for functional polymers [J]. Progress in Polymer Sciences, 2005, 30: 183～215

[4] 司徒粤，黄洪，胡剑锋，傅和青，陈焕钦. 植物油合成聚合物的研究进展 [J]. 精细化工，2006 (23): 1041～1047

[5] 朱增惠. 生物炼厂化工原料战略新选择 [J]. 中国化工信息，2008 (27): 4

[6] 朱增惠. 从战略高度研究化学工业的原料转换 [J]. 中国化工信息，2008 (28): 4～5

撰稿人：王献红

中国科学院长春应用化学研究所，xhwang@ciac.jl.cn

聚电解质的构象变化

Conformational Change of Polyelectrolytes

聚电解质是具有重复离子基团的高分子。在水溶液中，聚电解质的离子基团发生解离，释出反离子从而使高分子链带电。聚电解质包括聚苯乙烯磺酸钠、聚丙烯酸等合成高分子，也包括蛋白质、核酸等生物大分子。聚电解质兼具聚合物和电解质的双重性质（图 1）。例如，聚电解质溶液既具有小分子电解质溶液的导电性，又具有一般聚合物溶液的黏稠性。因此，聚电解质已广泛用于水处理、造纸、采油、涂料、水泥、化妆品、食品、医药、锂电池和燃料电池等方面。它们主要用作增稠剂、乳化剂、调节剂、沉淀剂、减阻剂、稳定剂等。生物相容性聚电解质可用于药物释放、组织材料等方面。聚电解质的这些性能主要由其构象和分子相互作用决定。

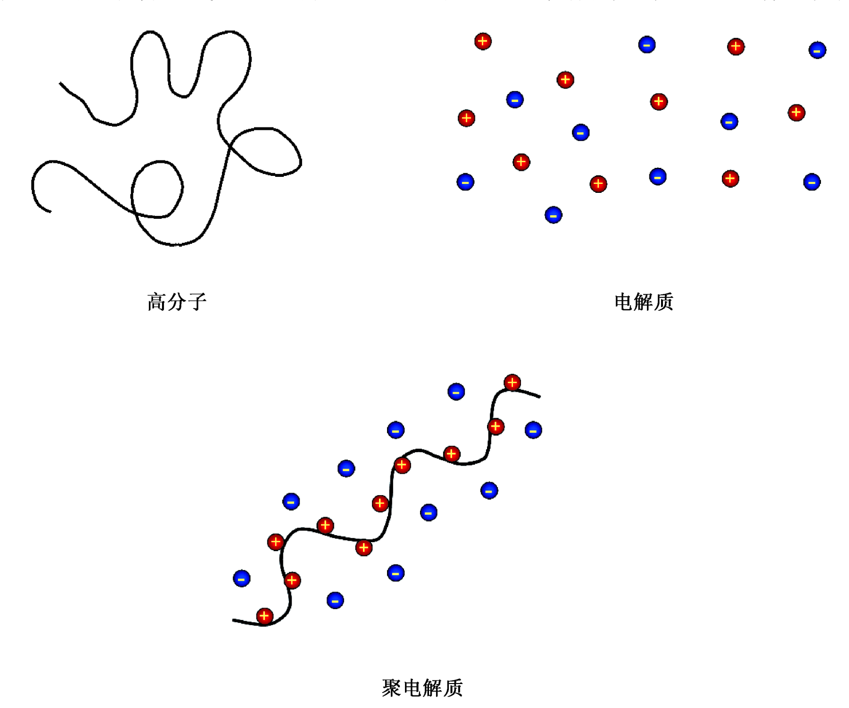


图 1　高分子、电解质和聚电解质

由于构成生命的基本物质蛋白质、核酸等都是聚电解质，聚电解质的构象行

为对于生命科学十分重要。蛋白质的生物功能由其特定的折叠空间结构决定，蛋白质的折叠是目前生命科学最前沿的课题，而其核心就是研究蛋白质构象变化的基本规律。另外，DNA的复制、杂化、凝聚和输运也都与其构象变化有关。与不带电的高分子相比，聚电解质具有许多独特性质，例如：

（1）聚电解质链在很低浓度下就产生交叠。

（2）均匀的聚电解质溶液中存在原因不明的结构或运动。

（3）在无外加盐溶液中，聚电解质的渗透压比同样浓度下不带电的高分子高几个数量级。渗透压在一定浓度范围内与分子量无关，但随浓度的增加而呈线性增加。外加盐浓度对渗透压影响很大。

（4）聚电解质的黏度与其浓度的1/2次方成正比，而不带电的高分子的黏度与其浓度呈一次方。

（5）在亚浓溶液中，聚电解质链在很宽的浓度范围不发生缠结，其链缠结浓度远高于链的交叠浓度。

聚电解质的构象变化受到带电荷密度、溶液pH、离子价数、外加盐种类和浓度等因素的影响。我们知道，不带电的线型高分子在良溶剂中为无规线团。对于线型聚电解质，由于电荷间的排斥作用而具有伸展的棒状构象。随着外加盐浓度的增加，聚电解质链上的电荷被外加的盐离子屏蔽，聚电解质链塌陷为无规线团构（图2）。溶剂质量对其构象也有很大影响。在不良溶剂中，聚电解质链可能形成项链状结构。这些结构都影响着它们的性能。

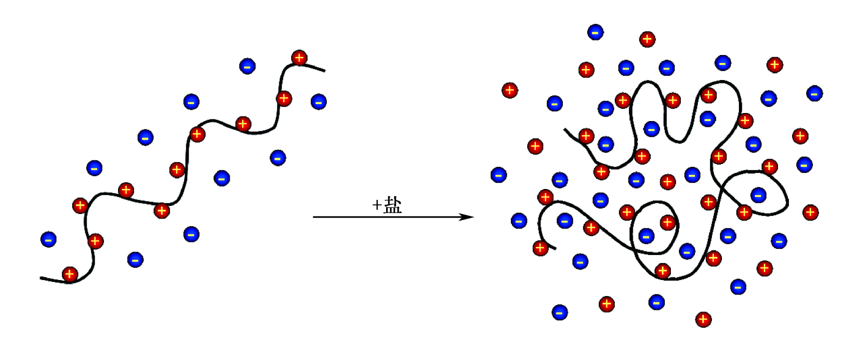


图2　聚电解质构象变化

事实上，聚电解质的构象变化的基本规律和物理图像仍不清楚。这是因为聚电解质的构象是其链弹性和体系中静电作用、疏水作用等分子相互作用平衡的结果，但这些分子相互作用各自扮演的角色以及它们之间的关系现在还不能确定。其中静电作用包括同一根链上离子基团间的作用，不同链上离子基团间的作用，链上离子基团与反离子之间的作用，链上离子基团与外加盐离子之间的作用等等。高分子链上的离子基团和反离子的静电吸引还经常导致所谓的“反离子凝聚

(counterion condensation)”，从而使问题变得更加复杂。在亚浓溶液中，还会发生聚电解质链间的交叠和缠结。

在过去的几十年中，基于电导理论和标度理论，聚电解质理论已逐步发展起来。然而，由于上述原因，这些理论在处理聚电解质上仍有很多不确定性。特别是，目前的许多实验结果尚存在争议，这些理论的正确性和普适性需要进一步验证。聚电解质实验研究上的主要困难是缺乏行之有效的检测方法。例如，研究大分子溶液最有效的方法是激光光散射，但由于聚电解质对灰尘有强吸附作用，一些现象到底是由灰尘引起还是聚电解质本身引起，目前无法确定。

对于聚电解质构象行为的研究，今后应当理论、模拟和实验结合。实验上应考虑发展适合聚电解质体系的激光光散射、中子散射、核磁共振、介电松弛等方法以及相关辅助手段。应从结构明确的聚电解质稀溶液出发，研究各种不同分子相互作用的影响，研究聚电解质构象变化的热力学和动力学行为，从而确定聚电解质构象变化的基本规律及其与分子相互作用的对应关系。在此基础上，扩展到稀溶液和类细胞环境下蛋白质和核酸的构象变化。聚电解质构象变化规律这一问题的解决，将为发展聚电解质材料提供理论基础。更重要的是，它会为蛋白质折叠等生命科学基本问题的解决提供依据。

参考文献

[1] Forster S，Schmidt M. Polyelectrolytes in solution. Adv. Polym Sci，1995，120：51～133

[2] Barrat J L，Joanny J F. Theory of polyelectrolyte solutions. Adv Chem Phys，1996，94：1～66

[3] Lodge T P，Muthukumar M. Physical chemistry of polymers：Entropy，interactions，and dynamics. J. Phys. Chem.，1996，100：13275～13292

[4] Radeva T. Physical chemistry of polyelectrolytes. New York：Marcel Dekker，2001

[5] Dobrynina A V，Rubinstein M. Theory of polyelectrolytes in solutions and at surfaces. Prog. Polym. Sci.，2005，30：1049～1118

[6] de Gennes P G，Pincus P，Brochard F，Velasco R M. Remarks on polyelectrolyte conformation. J Phys (France)，1976，37：1461～1476

[7] Khokhlov A R，Khachaturian K A. On the theory of weakly charged polyelectrolytes. Polymer，1982，23：1793～1802

[8] Morawetz H. Revisiting some phenomena in polyelectrolyte solutions. J Polym Sci Part B Polym Phys，2002，40：1080～1086

撰稿人：张广照

中国科学技术大学化学物理系，gzzhang@ustc.edu.cn

高聚物中的玻璃化转变现象的本质

The Physical Nature of Glass Transition in Polymers

玻璃化转变现象是高分子物理乃至凝聚态物理领域中尚未被完全了解的一种相转变现象。玻璃化转变行为一般归结为次级热力学转变现象，它与一般的一级相转变行为（典型的如固-液转变）的相比，热效应不明显，且在转变前后没有明显的分子原子重排现象。

发生玻璃化转变现象的物质非常广泛，不仅仅是在高分子体系中，在有机小分子、无机物、金属及合金、生物体系如种子等体系中都有玻璃化转变现象。一般认为只要能达到足够快的冷却速率，几乎所有的物质都可以从过冷液态来不及形成结晶而直接冷却到玻璃态。而且玻璃化转变过程常常伴随着材料力学、机械加工等性能的巨大变化，因此对玻璃化转变现象本质的研究对凝聚态物理、材料学以及生命科学等诸多领域都有着十分重要的意义。

玻璃化转变本质的热力学和动力学之争由来已久。到目前为止，经典的热力学理论在处理混合体系的玻璃化转变现象方面十分成功[1,2]；而动力学理论也非常成功地解释了结构松弛（structural relaxation，或物理老化 physical aging）现象[3,4]。

对于玻璃化转变现象的本质的探索可以追溯至 1948 年 Kauzmann 的综述文章[5]，他认为既然在玻璃化转变温度时没有观察到任何类似一级相转变过程所伴随的分子重排的迹象，我们所观察到的这个玻璃化转变就只是一种表面现象，它并不是一个真正的相转变，那么当体系的温度降低到玻璃化转变温度以下时在本质上还是平衡液态，我们就有理由相信平衡液态下的比热还会继续沿着原来的趋势外推到玻璃化转变温度以下。如果将平衡液态比热外推至玻璃化转变温度以下时，在某一温度下过冷液体的熵将低于完美晶体的熵，甚至为负值，这就违背了热力学第三定律，这就是著名的 Kauzmann 悖律。此后 Gibbs 和 DiMarzio 提出在玻璃化转变温度之下理论上可能存在次级热力学转变的假设，这样 Kauzmann 悖律就可避免[6,7]。后来 Adam 和 Gibbs 又用原子的区域协同重排理论试图将玻璃化现象中的动力学性质和热力学性质的变化联系起来，他们将此理论与实验观测到的动力学数据相结合，提出次级转变温度在观察到的表观玻璃化转变温度以下 50℃（T_g-50）左右[8]。玻璃化转变（T_g）与一级熔融相转变（T_m）以及 Gibbs 等提出的次级热力学转变（T_2）之间的关系如图 1 所示。

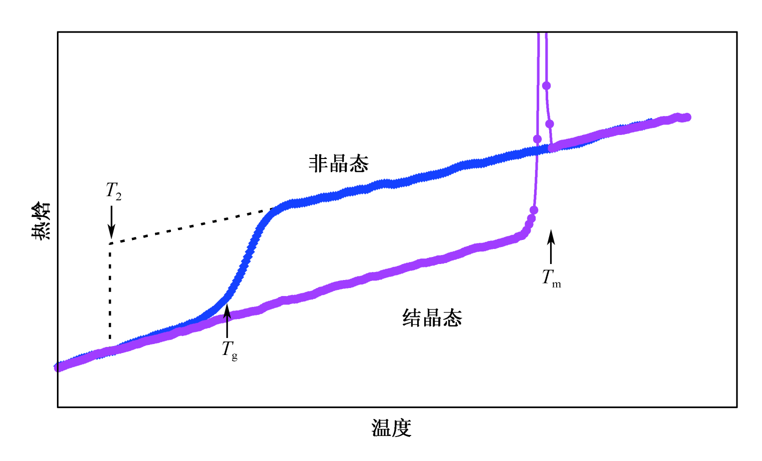


图 1　玻璃化转变（T_g）与一级熔融相转变（T_m）以及 Gibbs 等提出的次级热力学转变（T_2）之间的关系示意图

尽管 Gibbs 等提出的热力学次级转变理论可以很好地解决 Kauzmann 悖律，但半个多世纪以来，并没有发现在玻璃化转变温度以下关于有关分子或原子区域重排的任何直接证据。而且最近发现玻璃化转变温度在纳米受限尺寸下会发生明显变化[9,10]，但是根据 Adam-Gibbs 理论，从不同的角度出发可导出截然相反的两种结论[11]：一方面，在受限尺寸下整个体系的构象熵是降低的，构象熵的降低会导致动力学性质（如松弛时间）的增加，因而玻璃化温度升高；而另一方面，在受限尺寸情形下，随着温度的降低，体系的临界重排区域会增大，当温度降到某一值时，临界重排区域会和受限的尺寸相同。此后当温度继续降低时，临界重排区域将不再增大，而是维持不变。这样，在此温度以下时，在受限尺寸下体系的动力学性质将低于本体，表现为玻璃化温度的降低。这种自相矛盾的结果表明 Adam-Gibbs 理论不仅存在着难以定量的缺陷，而且在理论上也可能并不正确。

事实上所有关于玻璃化转变本质的争论的焦点在于我们所观察到的表观玻璃化转变是不是真正的相转变？Kauzmann 将平衡液态比热继续外推至玻璃化转变温度以下的理由就是我们在玻璃化转变温度附近没有观察到任何类似于一级相转变的原子与分子的重排的迹象；认为玻璃化转变是动力学过程的观点的主要依据也是玻璃化转变过程中并没有观察到相变发生，而且测得的玻璃化转变温度随升温速率不同而变化。

综上所述，对玻璃化转变现象的研究必须引入新的观念，从新的角度出发重新审视这个问题。

第一，对次级热力学相变的新的理解。人们对从液态到结晶态的转变没有任何疑问，这是因为在液-晶态的转变过程中确实观测到分子重排的发生。而在玻

璃化转变过程中尽管观测到比热和体积等热力学性质发生变化，以及对应的力学性质和动力学性质的剧烈改变，但并没有任何事实上的分子重排的直接实验依据。人们普遍认为如果玻璃化转变是一个热力学转变，那么它应该是和一级相转变不同的次级热力学转变。但对于次级热力学转变，目前只是认识到其热力学性质的二阶导数是不连续的，这是次级热力学转变与一级转变之间的主要区别；但至于次级热力学转变与一级转变具体有哪些不同，在过去并没有给予太多的关注。相反，人们却只是机械地套用研究一级相转变的模式在玻璃化转变过程中寻找原子、分子重排的证据，一旦不能如愿，便开始怀疑玻璃化转变是不是真正的热力学转变。这也是为什么 Kauzmann 对表观的玻璃化转变视而不见，继续把平衡液态的比热外推到玻璃化转变温度以下，从而得出违反热力学规律的结论的原因。因此要更深入地研究玻璃化转变现象必须首先更新对次级热力学转变的认识。

第二，对次级相转变的研究方法上的改进。传统的差示扫描 DSC 方法在研究有较显著焓效应的一级相转变时非常有效，测量的结果也比较准确；但在研究次级转变时因为焓效应不明显，次级转变在传统的扫描 DSC 曲线中往往不容易分辨，特别是当样品经过溶剂处理或在混合体系中更是如此。另外在传统的扫描 DSC 方法中测得的玻璃化转变温度还随升温速率而变化，因此很多研究人员据此认为玻璃化转变只是一种动力学现象。近年来新发展起来的温度调制技术[12,13]以及阶梯式扫描方法[14]可以让我们准确测量到转变温度前后体系的绝对比热值，因此在研究次级转变现象时比传统的差示扫描方法更为有效。

另外高分子由于具有化学结构完全相同的重复性链结构，近来的研究发现，当聚合度增加到 5 以上时，高聚物的液态和玻璃态的比热不再随分子量的变化而改变[14,15]，因此具有不同聚合度的窄分布或单分布的高分子是用来研究玻璃化转变现象的热力学本质的绝佳的模型物质。对不同分子量的高分子及其低聚物的热力学性质的研究，其意义将不仅仅限于高分子物理领域，对凝聚态统计物理学的影响也将十分深远。

目前，关于玻璃化转变现象方面的研究热点主要有以下几个方面：

（1）玻璃转变行为在纳米尺度受限空间内不同与本体状态的特殊行为[10,16]，例如小分子或高分子在纳米微孔内的受限行为以及高分子纳米超薄膜的特殊性质；

（2）玻璃化转变的强弱性（fragility），Angell 等从玻璃化转变前后归一化的热力学与动力学性质的相互联系中将玻璃化转变物质分为强（strong）、弱（fragile）两类，并试图从中得出组成与性质具有很大差异不同的玻璃化转变物质之间的共性规律[17,18]；

（3）玻璃化转变行为中的非均匀性（heterogeneity），已有的理论模拟及实

验研究均表明在玻璃化转变过程中所发生的结构以及分子运动变化是十分复杂的，对这一现象的充分理解还需要深入开展大量的后续工作[19]。

参考文献

[1] Couchman P R，Karasz F E．A classical thermodynamic discussion of the effect of composition on glass-transition temperatures [J]．Macromolecules，1978，11 (1)：117～119

[2] Couchman P R．Compositional variation of glass-transition temperatures．2．Application of the thermodynamic theory to compatible polymer blends [J]．Macromolecules，1978，11 (6)：1156～1161

[3] Moynihan C T，Easteal A J，Tran D C，et al．Heat capacity and structural relaxation of mixed-alkali glasses [J]．J．Am．Ceram．Soc．，1976，59 (3～4)：137～140

[4] Hodge I M．Enthalpy relaxation and recovery in amorphous materials [J]．J．Non-Cryst．Solids，1994，169 (3)：211～266

[5] Kauzmann W．The nature of the glassy state and the behavior of liquids at low temperatures [J]．Chem．Rev．，1948，43 (2)：219～256

[6] Gibbs J H，Dimarzio E A．Nature of the glass transition and the glassy state [J]．J．Chem．Phys．，1958，28 (3)：373～383

[7] Dimarzio E A，Gibbs J H．Chain stiffness and the lattice theory of polymer phases [J]．J．Chem．Phys．，1958，28 (5)：807～813

[8] Adam G，Gibbs J H．On the temperature dependence of cooperative relaxation properties in glass-forming liquids [J]．J．Chem．Phys．，1965，43 (1)：139～146

[9] Jackson C L，Mckenna G B．The melting behavior of organic materials confined in porous solids [J]．J．Chem．Phys．，1990，93 (12)：9002～9011

[10] Alcoutlabi M，Mckenna G B．Effects of confinement on material behaviour at the nanometre size scale [J]．J．Phys．Condens．Matter，2005，17 (15)：R461～R524

[11] Ngai K L．Dynamic and thermodynamic properties of glass-forming substances [J]．J．Non-Cryst．Solids，2000，275 (1～2)：7～51

[12] Reading M，Elliot D，Hill V L．A new approach to the calorimetric investigation of physical and chemical transitions [J]．J．Therm．Analys．，1993，40 (3)：949～955

[13] Simon S L．Temperature-modulated differential scanning calorimetry：theory and application [J]．Thermochimica，2001，374 (1)：55～71

[14] Huang D，Simon S L，Mckenna G B．Equilibrium heat capacity of the glass-forming poly (α-methyl styrene) far below the Kauzmann temperature：The case of the missing glass transition [J]．J．Chem．Phys．，2003，119 (7)：3590～3593

[15] Huang D，Simon S L，Mckenna G B．Chain length dependence of the thermodynamic properties of linear and cyclic alkanes and polymers [J]．J．Chem．Phys．，2005，122 (8)：Art．No．084907 (1～6)

[16] Keddie J L，Jones R A L，Cory R A．Size-dependent depression of the glass transition

temperature in polymer films [J]. Europhys. Lett., 1994, 27 (1): 59～64

[17] Angell C A. Relaxation in liquids, polymers and plastic crystals-strong/fragile patterns and problems [J]. J. Non-Cryst. Solids, 1991, 131～133 (1): 13～31

[18] Angell C A. Formation of glasses from liquids and biopolymers [J]. Science, 1995, 267 (5206): 1924～1935

[19] Sillescu H. Heterogeneity at the glass transition: A review [J]. J. Non-Cryst. Solids, 1999, 243 (1): 81～108

撰稿人：黄定海

天津大学材料学院，dhuang@tju.edu.cn

大分子体系的非晶液-固相转变

Liquid-Solid Phase Transition for Amorphous Macromolecular Systems

非晶态是大分子材料的常见形态，也是其产生奇特物理行为的根本原因。但是，由于非晶态大分子材料结构的长程无序性，利用现有科学研究手段探索其非晶液-固相转变机理具有很大的难度。虽然人们已经对大分子非晶液-固相转变问题进行了大量的研究，然而，到目前为止，对其相转变的机理和物理本质仍然没有足够的清晰认识。较为统一的观点认为，这种非晶液-固相转变是一种在动力学（dynamics）控制之下的亚稳态，并且认为非晶的固体是过冷流体在温度急剧降低时，为了避免熵为负值而呈现的一种状态，即：避免熵危机的出现。这类非晶液-固相转变在大分子凝聚态物理领域体现在很多方面，例如：大分子的玻璃化转变、大分子胶体的玻璃化转变和大分子物理凝胶的凝胶化转变等。(图 1)

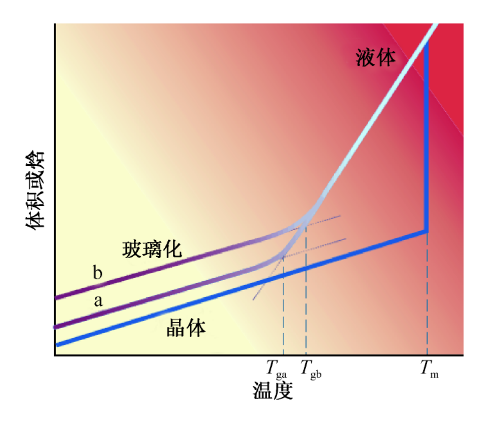


图 1　一定压力下，液体的体积或焓随温度的变化关系[13]

（1）大分子的玻璃化转变　凝聚态物质从液态到固态的非晶相转变可以统称为玻璃化转变。通常玻璃化转变可以描述为：温度降到熔点以下，分子的运动速率变小；如果温度降低足够快，结晶就会被抑制；如果在有限的时间内，分子重排的速率小到它们不能尝试经历足够多的构象，于是近似于液体的无规状态分子结构就在实验室可观测的时间尺度被“冻结了”，得到的玻璃是一种缺乏晶体的周期性，但又有着固体力学性质的物质。那么，为什么转变前后体系迅速从液态

变到固态？为什么这些物质在低于熔点时没有“正常”地结晶？为什么微观粒子的扩散性有了急剧的减小以至于液体失去了流动性？玻璃化现象虽然已被发现几百年，但是，与其相关的分子运动信息还是知之甚少。这是由于实验方法很难直接测量分子之间的相关运动或者纪录发生转变过程的中间结构；而计算机模拟方法虽然可以给出相关空间尺度上的结果，但不能提供足够的时间尺度信息，因为发生玻璃化转变的时间尺度远远大于计算能力所能达到的时间尺度。玻璃化转变是由动力学控制的过程，现有计算能力很难模拟真正的玻璃化转变过程。因此，玻璃化转变机理和物理本质也就很难有一个清晰的阐述。由于大分子的玻璃态是其存在的基本形态之一，因而大分子体系成为凝聚态物理研究玻璃化转变最典型的模型体系。

（2）大分子胶体的玻璃化转变　除了大分子材料本身的玻璃化转变之外，在液体中悬浮的大分子球形胶体粒子也能呈现类似的非晶液-固相转变行为，近年来已引起了人们的高度关注。在胶体粒子浓度较低时，体系表现出“胶体流体”的性质；随着胶体粒子浓度的增加，会呈现出由“胶体流体”到“胶体晶体”的转变。而在较高的胶体粒子浓度下，胶体粒子会逐渐被邻近的胶体粒子所“捕获”，胶体颗粒也能排列成非晶的“胶体玻璃”。胶体粒子体系这些丰富的相转变行为，使得胶体粒子体系除了在新的生物医学材料和光电功能材料领域的应用外，还使它成为了一种研究非晶液-固相转变十分有效的模型体系。由于胶体粒子的非晶液-固转变过程是一种复杂的动力学与热力学同时控制的过程，因此，目前的研究手段还不能将胶体粒子非晶液-固转变的机理和物理本质解释清楚。

（3）大分子物理凝胶的凝胶化转变　大分子物理凝胶的凝胶化转变也是一个典型的非晶液-固相转变过程，但其转变机理却相当复杂。人们提出了多种大分子物理凝胶的凝胶化转变机理，如：类似玻璃化转变、相分离和无规聚集、构象竞争等。但是，至今还没有普适性的理论来描述物理凝胶化的形成机制。逾渗理论、自由能 Landscape 方法和场论方法在平衡态物理凝胶化转变行为研究中分别给出了一些重要的研究结果。但是，越来越多的研究结果显示，物理凝胶化转变是一个动力学控制占主导的过程，是一个非平衡态问题。因此，用几何逾渗理论和平衡态理论来探讨非平衡态问题是否合理存在诸多争议，发展非平衡态的动力学理论是必由之路。虽然计算机模拟可以针对较简单的分子结构体系的物理凝胶化转变进行研究，但是，复杂的生物大分子体系的物理凝胶化转变的尝试几乎很少涉及。物理凝胶化转变多是通过流变学等实验手段来获得的，但是，由于实验条件的限制，很难在微观和介观尺度上理解物理凝胶化的动力学形成过程；虽然散射技术对物理凝胶结构的研究做出了重大贡献，然而，不同散射技术的缺陷依然限制了人们对大分子物理凝胶结构和凝胶化转变机理的理解。

总之，大分子的玻璃化转变、大分子胶体的玻璃化转变和大分子物理凝胶的

凝胶化转变等典型的非晶液-固相转变还有许多本质问题没有得到根本解决，这主要依赖于实验技术的改进、理论模型的发展和模拟方法的优化，三者的有机结合是揭示大分子体系非晶液-固相转变机理和物理本质的最有效途径。对大分子体系非晶液-固相转变行为的深入研究，不仅对大分子新材料的设计开发起到重大的推动作用，而且对凝聚态物理的发展也有着积极的促进意义。

参 考 文 献

[1] Kauzmann W. The nature of the glassy state and the behavior of liquids at low temperatures [J]. Chem. Rev., 1948, 43: 219～256

[2] Goldstein M J. Viscous liquids and the glass transition: A potential energy barrier picture [J]. Chem. Phys., 1969, 51: 3728～3739

[3] Stauffer D, Aharony A. Introduction to percolation theory [M]. London, Washington DC: Taylor & Francis, 1992

[4] Anderson P W. Through the glass lightly [J]. Science, 1995, 267: 1615～1616

[5] Monasson R. Structural glass transition and the entropy of the metastable states [J]. Phys. Rev. Lett., 1995, 75: 2847～2850

[6] Kobayashi K, Huang C L, Lodge T P. Thermoreversible gelation of aqueous methylcellulose solutions [J]. Macromolecules, 1999, 32: 7070～7077

[7] Ediger M D. Movies of the glass transition [J]. Science, 2000, 287: 604～605

[8] Weeks E R, Crocker J C, Levitt A C, Schofield A, Weitz D A. Three-dimensional direct imaging of structural relaxation near the colloidal glass transition [J]. Science, 2000, 287: 627～631

[9] Kegel W K, van Blaaderen A. Direct observation of dynamical heterogeneities in colloidal hard-sphere suspensions [J]. Science, 2000, 287: 290～293

[10] Mallamace F, Gambadauro P, Micali N, Tartaglia P, Liao C, Chen S H. Kinetic glass transition in a micellar system with short-range attractive interaction [J]. Phys. Rev. Lett., 2000, 84: 5431～5434

[11] Tanaka F. Thermoreversible gelation strongly coupled to polymer conformational transition [J]. Macromolecules, 2000, 33: 4249～4263

[12] Trappe V, Prasad V, Cipelletti L, Segre P N, Weitz D A. Jamming phase diagram for attractive particles [J]. Nature, 2001, 411: 772～775

[13] Debenedetti P G, Stillinger F H. Supercooled liquids and the glass transition [J]. Nature, 2001, 410: 259～267

[14] Kumar S K, Douglas J F. Gelation in physically associating polymer solutions [J]. Phys. Rev. Lett., 2001, 87: 188301

[15] Pham K N, Puertas A M, Bergenholtz J, Egelhaaf S U, Moussaïd A, Pusey P N, Schofield A B, Cates M E, Fuchs M, Poon W C K. Multiple glassy states in a simple model system [J]. Science, 2002, 296: 104～106

[16] Chen S H, Chen W R, Francesco M. The glass-to-glass transition and its end point in a copolymer micellar system [J]. Science, 2003, 300: 619~622
[17] Li Y Q, Sun Z Y, Shi T F, An L J. Conformation studies on sol-gel transition in triblock copolymer solutions [J]. J. Chem. Phys., 2004, 121: 1133~1140
[18] Li Y Q, Sun Z Y, Su Z H, Shi T F, An L J. The effect of solvent size on physical gelation in tri-Block copolymer solution [J]. J. Chem. Phys., 2005, 122: 194909
[19] Ódor G. Universality classes in nonequilibrium lattice systems [J]. Rev. Mod. Phys., 2004, 76: 663~723
[20] Bohbot-Raviv Y, Snyder T M, Wang Z G. Reversible association of telechelic molecules: An application of graph theory [J]. Langmuir, 2004, 20: 7860~7870
[21] Euston S R. Computer simulation of proteins: adsorption, gelation and self-association [J]. Curr. Opin. Colloid Interf. Sci., 2004, 9: 321~327
[22] Mezzenga R, Schurtenberger P, Burbidge A, Michel M. Understanding foods as soft materials [J]. Nat. Mater., 2005, 4: 729~740
[23] Cipelletti L, Ramos L. Slow dynamics in glassy soft matter [J]. J. Phys.: Condens. Matter, 2005, 17: R253~R285
[24] Chung B, Ramakrishnan S, Bandyopadhyay R, Liang D, Zukoski C F, Harden J L, Leheny R L. Microscopic dynamics of recovery in sheared depletion gels [J]. Phys. Rev. Lett., 2006, 96: 228301

撰稿人：安立佳 孙昭艳 石彤非
中国科学院长春应用化学研究所，lian@ciac.jl.cn

链状大分子半结晶织态结构的调控

Controlling the Semi-Crystalline Texture of Chain-Like Macromolecules

链状大分子材料的微结构不同于常见的金属、陶瓷和氧化物玻璃，它的结晶和非晶相在几十纳米尺度上相互交错编织起来形成特殊的多相复合织态结构，如图 1 所示。这样一来，一方面高分子的结晶相为塑料和纤维带来必要的强度和硬度，或者为热塑性弹性体带来较硬的物理交联点；另一方面，其非晶相中分子链可以发生大尺度的形变，为材料带来很好的柔韧性。二者在纳米尺度上相互复合的结果使得大多数高分子材料表现出结构材料所需要的既强且韧的特点。目前，不仅自然界中广泛存在的生物大分子材料如纤维素、淀粉、甲壳素、蚕丝和蜘蛛丝等具有半结晶性，而且全球总产量 2/3 以上的合成高分子材料也具有半结晶性。自然界已经进化出多种多样的生物品种可利用来制备具有不同化学和物理结构的半结晶性生物大分子材料。但是，通过人工的方法改变高分子材料的半结晶性织态结构则为我们的选择提供了更大的灵活性，并带来大规模生产的低成本和高效率。因此，通过物理和化学等人工手段来调控高分子材料的半结晶织态结构，是对高分子学科发展具有重大影响的基础性研究课题。

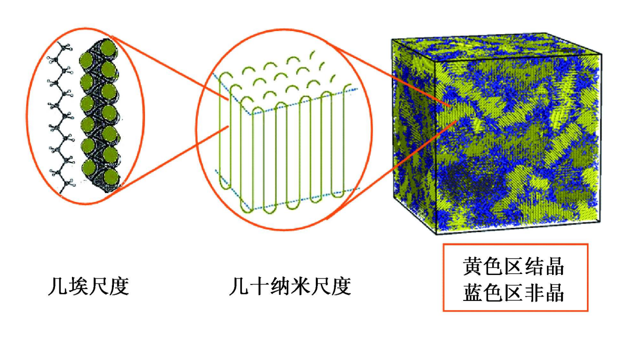


图 1　高分子半结晶织态结构示意图

（1）物理手段研究进展　柔性链高分子在结晶时自发地在几十纳米结晶片段处发生高频率的近邻折叠，从而形成热力学上处于亚稳态的折叠链片晶。同时，不发生近邻折叠的地方则出现环圈（非晶片段另一端连在同一层片晶上）和连系分子（非晶片段另一端连在不同层片晶上），构成非晶相的主要成分。这样的片晶结构通常在生长时进一步发生分枝从而组装成球晶，后者在普通的偏光显微镜

下很容易被观察到。这一结晶生长特点本身就决定了高分子的半结晶织态结构。例如等规聚丙烯的α晶在较低温度生长时很容易发生大角度分枝，使得结晶度在隔离出的小区域中不能得到很好的发展，而相对较不稳定的同质β晶则可以避免这种情况的发生，从而提高最终产品的结晶度。有关链折叠的结晶生长机制一直是高分子结晶学的研究目标之一。高分子在多组分体系中发生的结晶如果同时伴随有液态相分离，后者可以对结晶动力学、晶粒空间分布及其形态进行调控。引入界面例如纤维状晶种，或者剪切和拉伸流动例如模塑和纺丝过程，也可以大大加快结晶速度，并提高结晶度，产生纤维状晶。典型的取向诱导结晶产生高分子所特有的串晶形态，即纤维内核周围包裹着相互平行堆砌起来的片晶半结晶织态结构。在塑料注塑成型时，结晶高分子容易形成所谓的皮芯层结构，即在表皮出现较高结晶度包含串晶的致密层，而中心则是以疏松的球晶为主的半结晶织态结构。在纺丝制备分子链高度取向的纤维时，结晶链折叠习性则在优势取向方向上带来了大量的结构缺陷，这种缺陷很不容易被消除，使得目前高性能纤维所能达到的实际强度仍远远低于理论值。

（2）化学手段研究进展　现代高分子合成技术的发展使得我们可以通过 Ziegler-Natta 催化剂和茂金属催化剂等精心选择的催化体系更好地控制共聚高分子链上各组分的序列分布，从而得到统计性的多嵌段规整序列共聚物。由于共聚单元往往并不参与结晶，该统计性的一级序列结构决定了共聚物的半结晶相态织构，进而决定了高分子材料的性能。典型的统计性共聚高分子体系有大品种的通用高分子材料线型低密度聚乙烯（LLDPE），由于其很好地平衡了结晶区带来的高硬度和非晶区带来的高韧性，在全球高分子材料生产总量中所占的比重越来越大。统计性共聚高分子体系的序列结构特点决定了其结晶行为包含了丰富的高分子物理化学的研究内容。以二元共聚物体系为例，共聚单元在所有的高分子链上以相同的几率均匀分布的高分子体系被称为均相共聚物，当其集中分布在每个高分子链的一侧时就是嵌段共聚物，完全无规分布时就是无规共聚物；而共聚单元不均匀分布的高分子体系则被称为异相共聚物，其在极端情况下可看作是一个二元共混物体系。这样，二元组分之间发生的液态相分离行为将对结晶过程产生较大的影响。典型的如嵌段共聚物体系，如果微相分离行为先发生，结晶行为将受限在纳米尺度的微相畴中。另一方面，由于共聚单元对结晶的阻碍作用，使得无规共聚物结晶很容易形成凝胶网络结构。这种凝胶结构使得线性低密度聚乙烯表现出热塑性弹性体的特点，也使得聚氯乙烯（具有无规立构序列）可以容纳大量的增塑剂而不明显损失其力学性能。

目前物理手段研究的难点主要集中在高分子结晶初级成核、晶体生长和相态结构三个方面。在第一个方面，聚烯烃高效成核剂的开发仍然是工业界的重要研究课题，高效成核剂的原理仍有待更深入的基础研究。非等温过程总结晶动力学

从实用角度出发也有一定的研究价值。界面诱导结晶如何调控晶粒的取向也是高分子材料微加工的前沿研究课题，特别是在纳米尺度的受限空间如超薄膜、纳米纤维（也称纳米棒、管或线缆）和纳米微球（或液滴）中。流动诱导结晶则需要了解结晶前驱体的发生机制，以便在塑料加工过程中调控结晶引发的空间方位和速度。另外，伴随多组分体系液态相分离的高分子结晶成核，其热力学条件的选择需要理论计算相图给予指导，其动力学过程则为我们研究相变动力学的复杂性提供了一个很好的模板。在第二个方面，高分子结晶生长时为什么总倾向于发生近邻折叠仍然是一个谜。关于片晶生长动力学的 Lauritzen-Hoffman 理论的经典地位遭到了越来越多的挑战，对这方面的突破而言，机会和困难并存。片晶生长过程中的扭曲、分枝以及片晶间其他相互作用也是决定高分子半结晶织态结构的重要因素。另外，伴随结晶生长过程的许多不可逆退火过程以及片晶的高温退火和熔化行为均决定了高分子半结晶织态结构的热性能。在第三个方面，把非晶相中处在结晶界面附近与晶区相连的高分子看作为硬无定形区，以区别于远离界面的普通无定形区，有利于我们理解半结晶高分子的动态力学响应和玻璃化转变。

化学手段研究统计性共聚高分子结晶的难点首先是共聚物序列长度及其分布的表征。目前主要采用核磁共振法得到短序列长度的统计分布，还需要进一步将计算机模拟与共聚合反应合成机理结合起来加以研究。接下来的难点是模型化合物的选择。可以从共聚高分子体系序列结构的设计着手，研究从嵌段共聚物、等序列长度共聚物、梯度序列分布共聚物到统计性序列分布共聚物等特定的一级序列结构对结晶行为以及最终半结晶织态结构的影响，需要特别关注的是不同组分之间弱相分离对结晶的影响以及晶体生长过程中链序列长度的选择机制。将分子理论和模拟与高分子结构和形态的微观实验表征手段结合起来，可以将复杂的问题简单化和模型化，是这方面研究的未来发展方向。

参考文献

[1] Flory P J. Principles of polymer chemistry [M]. Ithaca: Cornell University Press, 1953

[2] Wunderlich B. Macromolecular physics. Vol. 1～3 [M]. New York: Academic Press, 1973, 1976, 1980

[3] Bassett D C. Principles of polymer morphology [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1981

[4] Schultz J. Polymer crystallization: The development of crystalline order in thermoplastic polymers [M]. Oxford: Oxford University Press, 2001

[5] Reiter G, Strobl G. Lecture notes in physics. Vol. 714: Progress in understanding of polymer crystallization [M]. Berlin: Springer-Verlag, 2007

[6] Keller A. Morphology of polymers [J]. Pure and Applied Chemistry, 1992, 64: 193～204

[7] Armistead K, Goldbeck-wood G. Polymer crystallization theories [J]. Advances in Polymer Science, 1992, 100: 219～312
[8] Keller A, Cheng S Z D. The role of metastability in polymer phase transitions [J]. Polymer, 1998, 39: 4461～4487
[9] Cheng S Z D, Li C. Structure and formation of polymer single crystal textures [J]. Materials Science Forum, 2002, 408～412: 25～38
[10] Hu W B, Frenkel D. Polymer crystallization driven by anisotropic interactions [J]. Advances in Polymer Science, 2005, 191: 1～35

撰稿人：胡文兵
南京大学化学化工学院，wbhu@nju.edu.cn

高分子固体中的链缠结与网络结构

Chain Entanglements and Network in Polymer Solids

对于大多数高分子而言，线团间的相互贯穿会导致链缠结的形成。链缠结可以视为分子链之间的物理交联点，在很大程度上影响高分子体系的性质。高分子链缠结的研究最早开始于高分子熔体，并且取得了很大的成功（如 Doi-Edwards 理论[1]与 de Gennes 的蛇行理论[2]）。当高分子从熔体冷却形成固体（结晶或玻璃化），熔体中原有的链缠结在很大程度上保留了下来。因此，从某种意义上说，高分子固体也可以看作是由链缠结通过物理交联作用而形成的网络结构。事实上，大量研究表明，高分子固体中的网络结构与熔体及高弹态（橡胶）中的网络结构具有一定的相似性，其应力与应变的关系可以采用橡胶弹性统计理论进行很好的描述[3]（式 1，图 1）：

$$\sigma = \sigma_0 + G(\lambda^2 - 1/\lambda) \quad (1)$$

其中：G 为网络模量，σ_0 为流动应力。

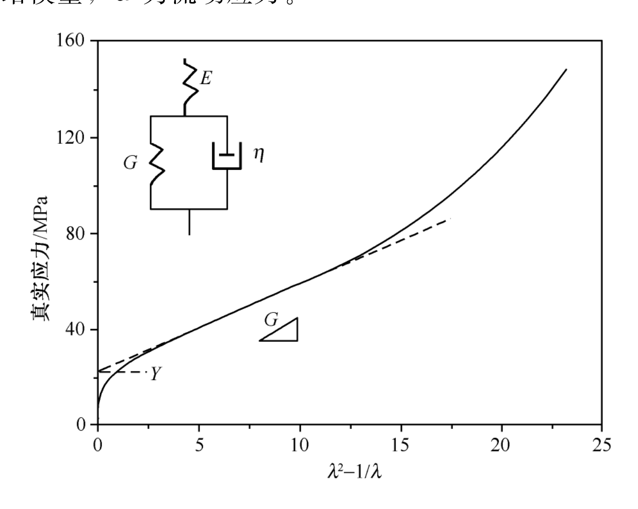


图 1　真实应力与应变关系及 Haward 模型示意图

尽管如此，目前对高分子固体中网络结构的认识还不完善，许多实验现象与橡胶弹性理论不相符合[4,5]。特别需要指出的是，橡胶弹性力主要来源于形变过程中构象熵的变化，其随温度的升高而增加。然而，高分子固体（包括结晶高分子与非晶高分子）应变硬化过程中的力却与温度之间存在负关系，随温度的升高

而下降。同时，高分子固体中的网络模量明显高于熔体及橡胶态的网络模量。另外，高分子固体缠结网络中的链段形变过程（图 2）及其是否遵循仿射形变模型也存在较大的分歧[6,7]。

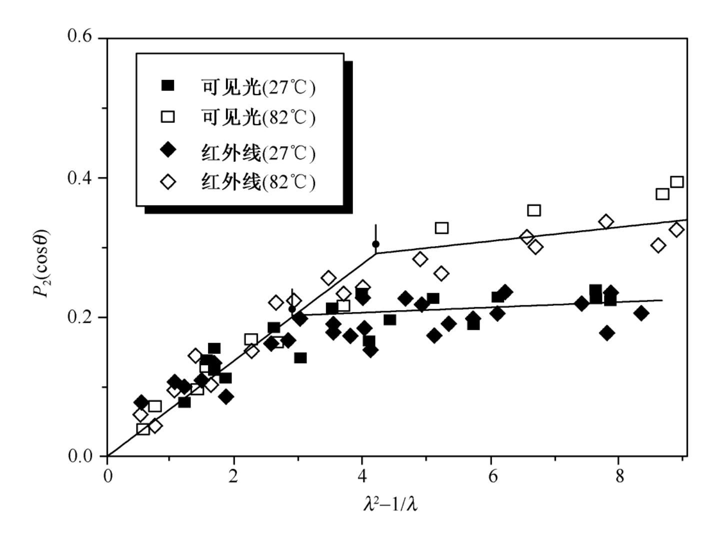


图 2　玻璃状聚苯乙烯部分向应变

以上结果说明高分子固体中的链缠结与网络结构具有相当的复杂性。事实上，即使是非晶高分子，玻璃态分子链之间强的相互作用以及局部有序结构均明显增加了网络结构的复杂性。这一点很早就为研究者所认识，特别是钱人元先生认为在通常的拓扑缠结网络中还存在尺度更小的凝聚缠结网络[8]。当然，对于结晶高分子而言，晶粒的存在使链缠结与网络结构变得更为复杂。因此，如何从不同的尺度，特别是小于拓扑缠结长度的尺度来认识和理解高分子固体中的链缠结与网络结构，已成为高分子凝聚态研究的一个重要的方向。通过研究高分子固体中的链缠结与网络结构一方面可以促进对高分子材料结构与性能关系的把握，另一方面还可以加深对非晶高分子玻璃化转变过程以及结晶高分子结晶过程与晶型转变的认识，具有非常重要的理论意义与现实意义。今后研究的重点是关注高分子固体中网络结构在外力作用下的结构响应（链段取向、晶型转变）与力学响应，阐明小尺度单元对非晶高分子网络的贡献，明确结晶高分子晶型转变与链缠结之间的对应关系，通过建立本构方程与网络模型将高分子固体的结构与性能关系普适化。

参 考 文 献

[1] Doi M，Edwards S F. The theory of polymer dynamics. Oxford：Oxford University Press，1986

[2] de Gennes P G. Reptation of a polymer chain in the presence of fixed obstacles. J. Chem. Phys., 1971, 55: 572～579
[3] Haward R N, Thackray G. The use of a mathematical model to describe isothermal stress-strain curves in glassy polymers. Proc. Roy. Soc. London A, 1967, 302: 453～472
[4] Govaert L E, Tervoort T A. Strain hardening of polycarbonate in the glassy state: Influence of temperature and molecular weight. J. Polym. Sci. Polym. Phys., 2004, 42: 2041～2049
[5] Na B, Lv R, Xu W, Yu P, Wang K, Fu Q. Inverse temperature dependence of strain hardening in ultrahigh molecular weight polyethylene: role of lamellar coupling and entanglement density. J. Phys. Chem. B, 2007, 111: 13206～13210
[6] Wendlandt M, Tervoort T A, van Beek J D, Suter U W. Segmental orientation in plastically deformed glassy PMMA. J. Mech. Phys. Solids, 2006, 54: 589～610
[7] Casas F, Alba-Simionesco C, Montes H, Lequeux F. Length-scale of glassy polymer plastic flow: A neutron scattering study. Macromolecules, 2008, 41: 860～865
[8] 杨玉良，胡汉杰. 高分子物理. 北京：化学工业出版社，2001

撰稿人：那 兵[1] 傅 强[2]
1. 东华理工大学材料科学与工程系
2. 四川大学高分子科学与工程学院，qiangfu@scu.edu.cn

光子学聚合物的构筑

Construction of Photonics Polymers

“我们生活在一个沐浴着阳光的世界里。光帮助我们观察世界，为植物提供能量，已经成为从计算到手术一系列技术的核心内容。”

“光正在以几十年前我们无法想像的方式影响着我们今天的生活。随着我们进入新的世纪，光将起到更为重要的作用，包括促进全球通讯的不断发展，医疗设备的不断更新，有效的国防以及科学前沿的进一步探索，等等。”

上述两段优美文字译自美国国家研究委员会 1998 年的咨询报告《驾御光》[1]。“驾御光”的概念发展了原有光化学和光物理的研究内容，给 21 世纪的基础科学研究工作提出了新的挑战（图 1）。

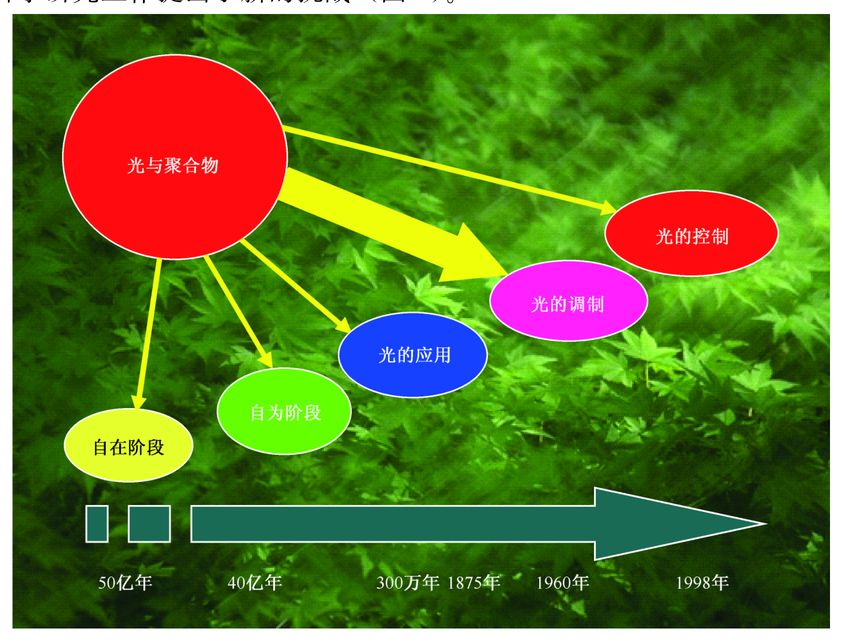


图 1

光与聚合物的相互作用可以追溯到有生命产生的 40 亿年前。人类出现（约 300 万年前）以后就开始了对光的应用。20 世纪，随着激光和光纤的发明，光的应用发展到了极致，实现了对光子的调控。进入 21 世纪，人类开始了驾御光的挑战，进入了控制光的新时代

现代光子概念产生的标志是 1905 年爱因斯坦著名的有关光电效应的论文[2]。

在此之前，光的波动学说取代牛顿提出的光粒子学说，广泛应用于光学和光技术的各个领域并取得了巨大的成功。然而，在应用波动学说解释光的辐射强度和波长之间关系时却遇到了困难。按照经典的光学理论推导，当波长接近紫外波长区域时，光的能量为无限大，这一悖论被称为“紫外灾难”。由普朗克提出能量量子化的概念解决了这一问题，而爱因斯坦正是在这一量子化假设下，结合光电转换实验提出了现代光子概念，使人类对光的本质有了进一步的认识。

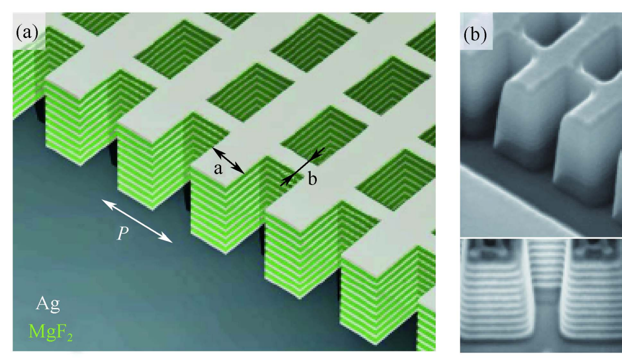
一百多年来，以光子概念为基础，相关科学、技术和工程获得了极大的发展，并在科学与技术领域形成了一门新兴学科——光子科学与技术，简称光子学(photonics)。百年来的发展历史可以分为以下三个阶段：第一阶段为光子的应用阶段。在这一阶段，光子概念促进了人们对光谱的本质认识，帮助我们扩展了光在化学和物理两方面的应用，并迅速形成了光化学和光物理两个学科领域；第二阶段以激光的产生为标志，完成了对光的强度，相位，偏振和波长进行调控。结合光纤波导的产生，光作为信息载体的应用使得人类社会进入到一个崭新的阶段：信息化社会阶段；进入新的世纪，结合非天然材料的设计和制备，如光子晶体和左手材料，人类再一次提出驾御光的理念[1]，希望达到全面控制光的境界。目前光子学前沿处在第二和第三阶段中间。相关进展表明，在未来信息化社会中，作为最佳信息载体的光子及其调控将会是奠定高新技术的基石之一。

新理论和新技术的载体是材料。在上述发展背景下，相应的光子学材料应运而生，其中包括光子学聚合物。聚合物科学诞生在20世纪30年代。作为人工合成材料的聚合物与有机固体的根本区别在于它通过化学键将小分子连接起来形成了链状结构，而不仅仅是通过相对较弱的分子间力形成的聚集体。由于化学键的可旋转性质，这种链状结构会在凝聚过程中采取各种不同的构象，从而构成丰富的凝聚态结构和与之相应的材料性质。例如，柔性的聚合物链改变了有机固体材料的脆性，给聚合物带来容易加工的特点。

聚合物材料的研究，包括聚合物的光化学和光物理，集中在结构与性能的关系方面。这里的结构包括一次化学结构，二次聚合物链构象结构和聚合物凝聚态结构[3]。与光子科学与技术的发展相对应，聚合物波导结构在光子学发展的第二阶段得到了重视[4]。到了光子学发展的第三阶段，光子尺度的聚合物微结构又成为驾御光的主要手段[5]。上述各层次结构与性能的相关研究逐渐形成了一个新兴的研究领域——光子学聚合物。

光子学聚合物是基于光与聚合物各层次结构相互作用，能够完成光的产生、传输、显示、转换和调制等功能的一类聚合物。已经开展的研究工作包括非线性光学聚合物[6,7]，聚合物光波导结构[8,9]，以及光与聚合物相互作用的相关基础研究[10]。光子学聚合物已成为材料科学的前沿领域，吸引了美国、欧洲各国和日本等发达国家的科研投入，由政府和各种机构组织了大型研究项目，投入了大

量研究资金。例如，2000 年日本科技合作组织（JST）就投入 17 亿日圆进行以聚合物光纤为主要内容的聚合物光子学材料研究；为了满足国防需要，瑞典政府也在 2000 年启动了二期 6 项国防光子学材料项目，聚合物光子学材料的研究是其中之一；美国政府和军方组织了大规模的聚合物光子学材料研究计划并且经常组织有关光子学聚合物的学术讨论会。上述大量研究工作的结果表明：光子学聚合物的构筑是这一新兴交叉领域的难题。聚合物的构筑包括聚合物各层次结构的设计，制备和表征等诸方面。对于光子学聚合物，在构筑从化学到凝聚态不同层次结构的同时，关键难点为实现处于光子尺度的人工结构以及基于这些结构的极限光子学性质。例如，具有特殊控制光性质的左手材料（图 2）的一个主要目标就是将左手性质从微波波段推广到可见光波段。这就需要在可见光尺度上完成左手材料所要求的微观有序结构构筑。



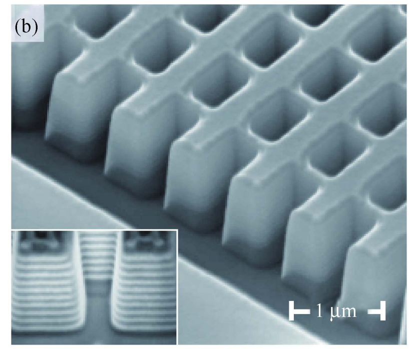


图 2　尺寸大于 1475nm 光子呈负折射率的无机左手材料，由 30nm 厚的银层和 50nm 厚的氟化镁层交叠而成

（a）具有设计尺寸：$p=860$nm，$a=565$nm 和 $b=265$nm 的网眼结构设计图；

（b）21 层网眼结构的扫描电子显微镜照片。内插图是从 45°拍摄的截面照片[11]。由于折射率和微纳结构控制等关键问题尚未解决，相应的聚合物左手材料还没有出现

目前，光子学聚合物构筑领域的基础和关键技术研究主要集中在如下几个方向：

（1）光子与不同尺度和层次聚合物结构的相互作用及产生的极限性质；

（2）可大规模单片集成的聚合物纳米、亚微米有源和无源光子学材料；

（3）光致聚合物宏观质量迁移，可逆表面微结构形成机理和纳米和微米尺度的光响应性材料；

（4）手性结构对光子学聚合物材料性质的影响；

（5）不同波导结构与光子传输模式的相互关系以及特定波导条件下光子信息的调制。

参 考 文 献

[1] National Research Council. Harnessing light, optical science and engineering for the 21st century [M]. Washington, D. C.: National Academy Press, 1998
[2] Einstein A. Generation and conversion of light with regard to a heuristic point of view [J]. Annalen der Physik, 1905. 17 (6): 132～148
[3] 钱人元. 高聚物的结构与性能 [M]. 北京: 科学出版社, 1981
[4] Hornak L. Polymers for Lightwave and Integrated Optics [M] // Kaino T. Polymer Optical Fibers. New York: Marcel-Dekkar Inc., 1992
[5] Lopez C. Materials aspects of photonic crystals [J]. Advanced Materials, 2003, 15 (20): 1679
[6] Lee K S. Polymers for photonics applications I. Advances in polymer science [C]. 2002: 158
[7] Lee K S. Polymers for photonics applications II. Advances in polymer science [C]. 2003: 161
[8] Koike Y, Ishgure T, Satoh M, Nihei E. High-speed photonics polymer and its application [J]. Pure Appl. Opt., 1998, 7: 201～210
[9] Abouraddy A F, Bayindir M, Benoit G, Hart S D, Kuriki K , Orf N, Shapira O, Sorin F, Temelkuran B, Fink Y. Towards multimaterial multifunctional fibers that see, hear, sense and communicate [J]. Nature Materials, 2007, 6: 336
[10] Lippert T K. Polymers and light, advances in polymer science [C]. 2004, 168
[11] Valentine J, Zhang S, Zentgraf T, Ulin-Avila E, Genov D A, Bartal G, Zhang X. Three-dimensional optical metamaterial with a negative refractive index [J]. Nature, Advance online publication

撰稿人：张其锦
中国科学技术大学高分子科学与工程系，zqjm@ustc.edu.cn

聚合物光子晶体

Polymer Photonic Crystals

自然界中蛋白石、孔雀羽毛等靓丽的色彩引起了人们的广泛兴趣。科学家研究发现，不同于普通染料或颜料产生的色彩，这种奇妙的可以随角度变化的色彩是因为具有不同介电常数材料的周期微结构产生（图 1），称之为“结构色彩”。自 1987 年 Yablonovitch 和 John 提出光子晶体的概念[1]之后，光子晶体以其特殊的周期结构和“光学半导体”特性被认为是未来光子工业的材料基础，光子晶体的结构、制备和光学特性研究受到全球范围内的高度关注，并在各类光学器件、光导纤维通讯和光子计算等领域呈现诱人的前景[2~4]。近年来，科研工作者对光子晶体的性能、制备及应用方面进行了大量研究[5,6]。由于聚合物的单分散乳胶粒制备简单，尽管其折射率较低，仍然可以用于制备具有赝带隙的光子晶体实现对光波传播的调控。近年来，利用聚合物乳胶粒自组装方法制备胶体光子晶体受到广泛重视[7,8]，而通过将响应性功能分子材料引入到胶体晶体中，可以发展出各类光功能材料和器件[9]。

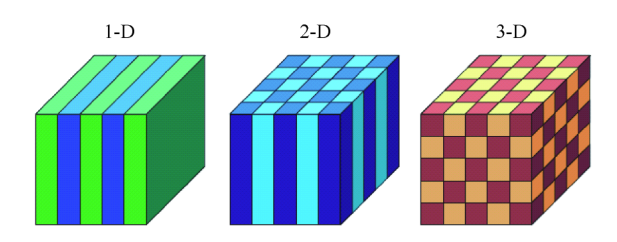


图 1　一维、二维和三维光晶的示意图（不同颜色代表不同介电常数的材料）[10]

发展简单、快速、大面积、高质量的光子晶体制备方法是光子晶体应用的关键问题之一。虽然有人针对聚合物光子晶体制备开展了大量研究工作，但到目前为止，光子晶体的制备还限于实验室的研究，其制备方法复杂、冗长、昂贵，限制了其研究和应用的发展。通过聚合物微球自组装光子晶体以其低成本、简单、快速等特点而备受关注，但普通单分散聚合物微球，如单分散聚苯乙烯微球的制备通常需要经过合成、纯化、多步分离等繁琐过程，而所制备得到的光子晶体因微球间缺乏强的相互作用而强度很低，不能满足实际应用的要求。为解决这一问题，中国科学院化学研究所的研究人员设计制备了具有硬核-软壳结构的乳胶粒，

其中硬核在组装时保证微球的有序排列，软壳互相融合并通过强的氢键作用增加乳胶粒之间的连接，从而制备得到具有紧密结构的高强度光子晶体膜（图 2(a)）[11]。利用这种具有特殊核壳结构的乳胶粒组装的胶体晶体作为模板，还可以制备得到具有闭孔结构、高强度的反蛋白石光子晶体[12]。通过组装条件的控制，可以得到表面浸润性可控的聚合物光子晶体，从而使之适用于不同基材表面的制备[13]（图 2（b））。

光子晶体研究的一个重要方向是发展光子晶体的应用。利用光子晶体的光子带隙特性，可以实现对染料发光数十倍的增强[14]。将湿度响应的聚丙烯酰胺或亲油的酚醛树脂引入到光子晶体体系，可以实现通过颜色简便地监控湿度变化[15]（图 2（c））和对石油泄露的光学监控[16]。光子晶体聚光器的制备和使用可以大大提高染料敏化电池的输出功，并且有效减少由于紫外或红外聚焦引起的热效应和对染料的破坏（图 2（d））[17]。而将带隙匹配的聚合物光子晶体引入到 DNA 检测体系，可以将检测灵敏度提高数百倍[18]。

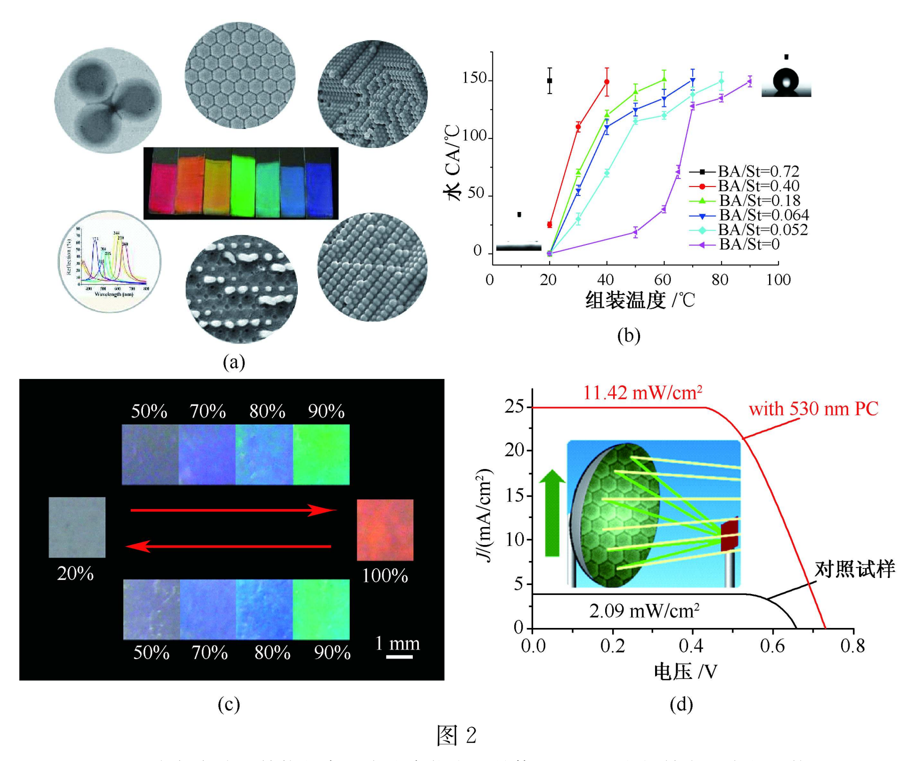


图 2

（a）具有紧密堆积结构的高强度聚合物光子晶体；（b）浸润性转变温度的调控；
（c）彩色聚合物光子晶体湿度传感器；（d）光子晶体聚光器能有效提高电池输出功

总之，光子晶体因其可以实现对光传播的有效调控而呈现广阔的应用前景，而聚合物光子晶体由于容易通过分子设计实现其结构及性能的可控等特点而受到

特殊关注。影响光子晶体材料研究和发展的最终决定因素仍是其实际应用的可能性。由于折射率的限制，绝大多数聚合物光子晶体只具有赝带隙，只能对特定方向的光波进行调控。而全带隙光子晶体可以实现各个方向的光波的调控，从而制备更高性能的光学器件。设计合成高折射率聚合物以及制备全带隙的聚合物光子晶体成为目前研究的一个难点和热点。此外，光子晶体缺陷结构的设计和简单制备将为新型高性能光学器件的发展提供材料基础，因而发展缺陷结构可控的聚合物光子晶体的简便制备方法及实现结构和多重性能的可调控将成为聚合物光子晶体研究的重要内容，也将为聚合物光子晶体的应用开辟更广阔的空间。

参考文献

[1] (a) Yablonovitch E. Inhibited spontaneous emission in solid-state physics and electronics. Phys. Rev. Lett., 1987, 58: 2059～2062; (b) John S. Strong localization of photons in certain disordered dielectric superlattices. Phys. Rev. Lett., 1987, 58: 2486～2489

[2] Denkov N D, Velev O D, Kralchevsky P A, Ivanov I B, Yoshimura H, Nagayama K. Two dimensional crystallization. Nature, 1993, 361: 26

[3] Holland B T, Blanford F C, Stein A. Synthesis of macroporous minerals with highly ordered three-dimensional arrays of spheroidal voids. Science, 1998, 281: 538～540

[4] (a) Wong S, Kitaev V, Ozin G A. Colloidal crystal films: advances inuniversality and perfection. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125: 15589～15598. (b) Arsenault A C, Puzzo D P, Manners I, Ozin G A. Photonic-crystal full-color displays. Nat. Photon., 2007, 1: 468～472

[5] Zheng Z, Liu X, Luo Y, Cheng B, Zhang D, Meng Q. Pressure controlled self-assembly of high quality three-dimensional colloidal photonic crystals. Appl. Phys. Lett. 2007, 90: 051910

[6] Gu Z Z, Uetsuka H, Takahashi K, Nakajima R, Onishi H, Fujishima A, Sato O. Structural color and lotus effect. Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42: 894～896

[7] Clark N A, Hurd A J, Ackerson B. Single colloidal crystals. Nature 1979, 281: 57

[8] (a) Lu G, Chen X, Yao J, Li W, Zhang G, Zhao D, Yang B, Shen J. Fabricating ordered voids in a colloidal crystal film-substrate system by using organic liquid patterns as templates. Adv. Mater. 2002, 14 (24): 1799～1802; (b) Yan X, Yao J, Lu G, Chen X, Zhang K, Yang B. Microcontact printing of colloidal crystals. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126 (34): 10510～10511

[9] (a) Holtz J H, Asher S A. Polymerized colloidal crystal hydrogel films as intelligent chemical sensing materials. Nature, 1997, 389, 829～832; (b) Liu L, Li P S, Asher S A. Entropic trapping of macromolecules by mesoscopic periodic voids in a polymer hydrogel. Nature, 1999, 397: 141; (c) Hu X, An Q, Li G, Tao S, Liu J. Imprinted photonic polymers for chiral recognition. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45: 8145～8148

[10] John D J, Steven G J, Joshua N W, Robert D M. Photonic crystals molding the flow of light. Princeton: Princeton University Press, 2007: 4

[11] Wang J, Song Y, et al. Simple fabrication of full color colloidal crystal film with tough mechanical strength. Macromol. Chem. Phys., 2006, 207 (6): 596～604

[12] Chen X, Song Y, et al. Fabrication of closed-cell polyimide inverse opal photonic crystals with excellent mechanical property and thermal stability. J. Mater. Chem., 2008, 18 : 2262～2267

[13] (a) Wang J, Song Y, et al. Hydrogen-bonding driven wettability change of colloidal crystal films from superhydrophobicity to superhydrophilicity. Chem. Mater., 2006, 18 : 4984～4986; (b) Wang J, Song Y, et al. Fine control the wettability transition temperature of colloidal crystal films: from super hydrophility to superhydrophobicity. Adv. Funct. Mater., 2007, 17: 219～225

[14] (a) Zhang Y, Song Y, et al. Fluorescence enhancement of organic dyes by photonic crystals. J. Mater. Chem., 2007, 17: 90～94; (b) Li M, Song Y, et al. Energy transfer boosted by photonic crystals with metal film patterns, Appl. Phys. Lett. 2007, 91: 203516

[15] Tian E, Song Y, et al. Colorful humidity-sensitive photonic crystals hydrogel. J. Mater. Chem., 2008, 18: 1116～1122

[16] Li H, Song Y, et al. Super-oleophilic and super-hydrophobic inverse opals for oil sensors. Adv. Funct. Mater., 2008, 18: 3258～3264

[17] Zhang Y, Song Y, et al. Photonic crystal concentrator for efficient output of dye-sensitized solar cells. J. Mater. Chem., 2008, 18: 2650～2652

[18] Li M, Song Y, Wang S, et al. An ultrasensitive DNA-detection using photonic crystal. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47: 7258～7262

撰稿人：宋延林

中国科学院化学研究所，ylsong@iccas.ac.cn

聚合物太阳能材料

Polymeric Photovoltaic Materials

太阳能是人类取之不尽、用之不竭的可再生能源。据估计，地球每天接收的太阳能，相当于全球一年所消耗的总能量的 200 倍。因此，在石油价格大幅上涨、矿物资源日益枯竭和温室气体大量排放导致气候变暖现象日趋严重的今天，基于光伏效应将太阳能转换为电能的太阳能电池受到越来越多的重视。然而，目前商品化的太阳能电池都是基于硅以及无机化合物半导体为光活性材料的，制备工艺复杂、成本高、重量大、易碎，严重制约了太阳能电池的推广。在这方面，聚合物太阳能电池具有独特的优势：成本低（仅为无机太阳能电池的 10％～20％）、加工简便（可以采用简便的溶液旋涂、喷墨打印等方法加工），容易得到大面积柔性器件（可以涂刷在各种建筑物表面等），但低的光电能量转换效率是阻碍其产业化的瓶颈，要想突破，难度极大。

从 1992 年 Heeger 等[1]报道共轭聚合物与 C_{60} 之间光诱导超快电荷转移现象以来，聚合物太阳能电池已经有了很大的进展。异质结构（给体/受体）的采用[2]使得有机太阳能电池的效率从单层器件的 10^{-4}％～10^{-3}％提高到 1％。1995 年，Heeger 等进一步采用给体/受体共混结构，形成了一种本体异质结器件[3]，其能量转换效率目前已经提高到了 5％[4～8]。最近，叠层器件的应用，使得有机太阳能电池的效率达到了 6.5％[9]。由于聚合物电池中主要包括两种材料（即电子给体和电子受体），因此合成新型的电子给体和电子受体材料成为聚合物太阳能电池新材料合成中的主要方向。电子给体材料中，人们致力于合成窄带隙且满足一定能级结构的共轭聚合物，以期能充分地利用太阳光辐射能量。目前合成这种窄带隙材料的主要方法是将给体基元与受体基元进行交替共聚，利用给体、受体基元间的相互作用，提高 π 电子的活动性。给体基元一般是噻吩、稠环噻吩及其衍生物，受体单元一般是苯并噻二唑、噻吩并二嗪等，用这种材料制作的聚合物太阳能电池的效率达到 4％[10,11]。而对于电子受体材料来说，由于富勒烯及其衍生物的富电子性以及较高的电子迁移率，广泛应用于聚合物电池中，但由于其对水和氧气的敏感性，使其特别容易引入电子陷阱，从而影响电子的传输效率。而其他传输电子的 n 型聚合物材料的迁移率太低。因此合成新型的电子受体材料成为人们比较关心的研究课题。通常是在电子给体材料中引入氰基或者氟原子等拉电子基团来同时降低聚合物的最高占有分子轨道（HOMO）和最低未占有分子

轨道（LUMO），将其从电子给体材料变成电子受体材料。另外，改进富勒烯分子也是一个主要的研究方向[12]。

给体/受体本体异质结聚合物太阳能电池的工作原理如图1所示。聚合物光活性层吸收太阳光能量后，在光活性层内局域产生激子。激子通过扩散运动迁移到给体/受体异质结区，在界面能级差以及局域电场的共同作用下分离，由此产生的空穴和电子在外加电场的作用下分别通过给体网络和受体网络向正、负电极运动，被电极收集后，形成电流。由此可知，决定聚合物太阳能电池效率的因素主要包括：光活性层的光吸收能力、电荷分离效率以及电荷传输和收集效率。

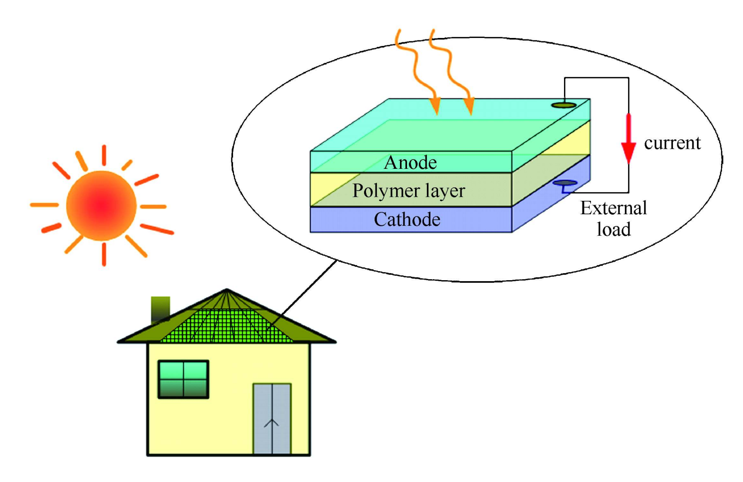


图1　可在柔性衬底上制备的聚合物太阳能电池结构示意图

由以上电池的工作原理可知，聚合物材料的性质对器件性能有非常大的影响，目前聚合物太阳能电池中应用的光活性层主要存在以下几方面的问题：

（1）聚合物材料的光谱吸收范围狭窄，最多只有30%的太阳光被吸收。在太阳光谱中，可见光占46%，近红外线占44%，其他为紫外线和远红外线，各占7%和3%；但目前大部分用于太阳能电池的有机半导体材料仅吸收可见光的能量，而不吸收近红外光区的能量，从而造成光吸收效率低。以在聚合物太阳能电池中应用最普遍的两类共轭聚合物——聚噻吩和聚（对苯撑乙烯撑）（PPV）为例，它们的带隙分别为1.9和2.1 eV，只能吸收波长为650和590 nm以下的光线，都无法利用长波区域的太阳光。因此，设计与合成窄带隙的聚合物以扩展吸收近红外光区的能量，成为该领域的研究热点。

（2）由于给体材料与受体材料能级不匹配造成很低的开路电压。聚合物p型半导体材料（电子给体）的HOMO能级太高，导致电池的开路电压过低。大量研究证实，聚合物太阳能电池的开路电压取决于给体材料HOMO与受体材料LUMO之间的能级差[9]，因此，调控这种能级差，就可以获得较理想的开路电

压。以光电效率最高的聚（3-己基噻吩）（P3HT）和 C_{60} 衍生物 PCBM 的复合体系为例，其获得的最大输出电压仅为 0.6～0.65 V[3,4]，这一过程的能量损失大于 60%。

（3）现有的聚合物材料，尤其是传输电子的 n 型聚合物材料的迁移率太低，导致光生载流子在传输过程易被聚合物中的杂质或结构缺陷所形成的陷阱所捕获，从而增加了载流子复合的概率，无法被电极收集，造成电流的损失。此外，聚合物的结晶性能也是影响其迁移率的重要因素。由载流子迁移率低导致的电荷在传输过程中的损耗是聚合物太阳能电池能量转换效率低的又一重要原因。

综上所述，如何获得满足太阳能电池要求的窄带隙共轭聚合物是摆在高分子科学家面前的一个巨大挑战。理想的共轭聚合物必须满足条件：①窄带隙宽吸收，尽可能多地捕捉太阳光辐射能量；②较低的 HOMO 能级，降低光伏过程中的能量损失；③较高的载流子迁移率，提高电荷的传输和收集效率；④在有机溶剂中具有良好的溶解性。随着研究的不断深入，相信这些问题终将会逐步得到解决，聚合物太阳能电池将会在解决人类的能源与环境危机中发挥重要的作用。

参 考 文 献

[1] Sariciftci N S, Smilowitz L, Heeger A J, et al. Photoinduced electron transfer from a conducting polymer to buckminsterfullerene [J]. Science, 1992, 258, 1474～1476

[2] Tang C W. Two-layer organic photovoltaic cell [J]. Applied Physics Letters, 1986, 48 (2): 183～185

[3] Yu G, Gau J, Hummelen J C, Wudl F, et al. Polymer photovoltaic cells: Enhanced efficiencies via a network of internal donor-acceptor heterojunctions [J]. Science, 1995, 270: 178～179

[4] Li G, Shrotriya V, Huang J, et al. High-efficiency solution processable polymer photovoltaic cells by self-organization of polymer blends [J]. Nature Materials, 2005, 4 (11): 864～868

[5] Ma W, Yang C, Gong X, et al. Thermally stable, efficient polymer solar cells with nanoscale control of the interpenetrating network morphology [J]. Advanced Functional Materials, 2005, 15 (10): 1617～1622

[6] Peet J, Kim J Y, Coates N E, et al. Efficiency enhancement in low-bandgap polymer solar cells by processing with alkane dithiols [J]. Nature Materials, 2007, 6 (7): 497～500

[7] Wang E, Wang L, Lan L, et al. High-performance polymer heterojunction solar cells of a polysilafluorene derivative [J]. Applied Physics Letters, 2008, 92: 033307-1-033307-3

[8] Kim J Y, Kim S H, Lee H H, et al. New Architecture for high-efficiency polymer photovoltaic cells using solution-based titanium oxide as an optical spacer [J]. Advanced Materials, 2006, 18 (5): 572～576

[9] Kim J Y, Lee K, Coates N E, et al. Efficient tandem polymer solar cells fabricated by all-

solution processing [J]. Science, 2007, 317: 222～225

[10] Svensson M, Zhang F, Veenstra S, et al. High-performance polymer solar cells of an alternating polyfluorene copolymer and a fullerene derivative [J]. Advanced Materials, 2003, 15 (2): 988～991

[11] Wienk M M, Turbiez M, Gilot J, et al. Narrow-bandgap diketo-pyrrolo-pyrrole polymer solar cells: The effect of processing on the performance [J]. Advanced Materials, 2008, 20 (13): 2556～2660

[12] Lenes M, Wetzelaer G A H, Kooistra F B, et al. Fullerene bisadducts for enhanced open-circuit voltages and efficiencies in polymer solar cells [J]. Advanced Materials, 2008, 20: 2116～2119

撰稿人：陈红征　施敏敏

浙江大学高分子系，hzchen@zju.edu.cn

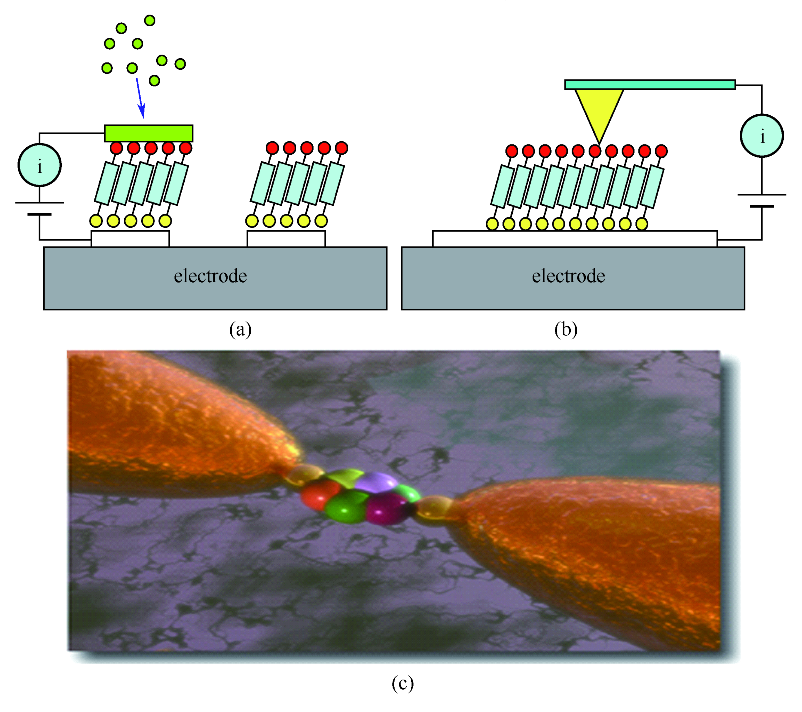
共轭聚合物分子的电荷传输机理

Transport Mechanism of Conjugated Polymer Molecules

自20世纪70年代以来，共轭聚合物获得了全世界的高度关注与快速发展。最早，人们采用能带（band）模型和跳跃（hopping）模型对其电荷传输机理来进行说明[1～4]。能带模型认为聚合物如同无机半导体，电荷传输是在连续的价带或导带之间进行的。根据能带模型，能有效解释随着温度升高聚合物迁移率降低的现象，因为随着温度升高，链振动加剧，阻碍了载流子的传输，因而迁移率降低。但能带机理无法解释有的材料在高温时迁移率随着温度升高而增加的现象。这时，载流子的跳跃模型似乎更能说明问题。电荷在局域态间跳跃形成电流，由于电荷是在声子的热振动下推动传输的，温度升高，声子的热振动增加，因而迁移率增加。但这两种模型都无法解释聚乙炔掺杂时从绝缘体到金属相变的事实。有人提出，可以从派尔斯（Peierls）相变的角度来进行考虑[3]。未掺杂的聚乙炔由于其一维性而处于派尔斯态，发生长短键的交替，掺杂时由于电荷转移，链上的电荷与原子的周期不一致，因而派尔斯能隙消失而成为金属态。但派尔斯相变理论又不能解释聚乙炔的居里磁性并不随掺杂浓度的增加而增加，反而有减少趋势的事实。Su，Schriefer，Heeger提出聚乙炔的孤子模型[5]，试图解释这一实验现象。他们认为在聚乙炔中最低激发态不是电子空穴对，而是存在于导带和价带之间的孤子-反孤子对，中性孤子电荷为零，自旋为1/2，荷电孤子的电荷为±e，自旋为零。当用给体或受体对聚乙炔掺杂时，会形成荷电孤子，此时电荷为±e，自旋为零。由此可以解释聚乙炔磁化率随掺杂浓度和温度变化的依赖关系。但孤子模型又不能解释聚乙炔掺杂时的金属-绝缘体相变和导电性能的变化。总之，我们用聚乙炔传输机理的研究作为一个例子，从中可以看出，各种电荷传输模型都能解释一些特定的实验现象，它们有力地推动了共轭聚合物理论和实验的研究，但聚合物的电荷传输机理，还远远没有搞清，有许多问题有待进一步的研究。

事实上，要真正从分子层面上解析聚合物的电荷传输机理，最好的方法是构筑少数、甚至单个聚合物分子的器件，考察电荷在这些分子中的传输机制。因为，在聚合物的薄膜器件中，其分子内、分子间的电荷传输彼此交错，导致我们测得的表观迁移率，往往大大低于其实际迁移率。譬如，Hoofman等[6]发现，电荷沿聚合物链的链内传输，比链间传输可能高4个数量级。当然，将少数几个

分子，甚至单个的分子镶嵌在两个电极之间，形成电极-分子-电极（metal-molecules-metal，MMM）的连接[7]（如图1），构筑分子器件，不管对于小分子还是高分子，都并非易事。这种连接可以采用两个方法来实现：①采用扫描隧道显微镜（STM）或导电针尖原子力显微镜（CP-AFM）构筑模型器件[8,9]；②采用纳米间隙的电极对构筑实际的连接器件[7]。到目前为止，对这种MMM连接器件的报道，大多局限在少数大分子，譬如DNA[10,11]和碳纳米管[12]，并且，报道和报道之间，有的还相互冲突。举例来说，对于DNA分子的测量，基于各个研究者自己的研究结果，有人报道DNA是绝缘体[13]，有人报道DNA是半导体[11]，有人报道DNA是导体[10]，有人报道DNA是近似超导体[14]，这些报道的差异性，究其原因，还在于分子与电极之间的接触的不同[15]，导致其电荷传输机理发生了改变。因为，目前分子与电极的连接大多是一种简单的机械接触，其接触电阻对器件的影响严重影响了器件的性能与可重复性。为了排除这些问题，在功能材料的末端，有目的地引入一些可以用于自组装的功能性基团，通过自组装，使材料与电极的接触通过化学键而非机械接触结合，将是克服上述问题的关键所



(a) (b)

(c)

图1 电荷传输机理实验研究所采用的器件结构示意图

(a) 单分子层器件，在组装的单分子膜上沉积上电极；(b) SPM单分子器件，采用STM或导电AFM的针尖作为上电极进行研究；(c) 平面电极单分子器件，在纳米、分子间隙的电极对之间组装少数/单个分子，构筑器件

在。故此，自组装技术近年来在分子器件的构筑和电荷传输机理的研究方面，正扮演着越来越重要的角色[16～19]，尽管如此，目前聚合物电荷传输机理的研究仍然是一个充满挑战性的课题。

参 考 文 献

[1] Sze S M. Physics of semiconductor devices. New York：Wiley，1981

[2] Chaikin P M，Lubensky T C. Principle of condensed matter physics. Cambridge：Cambridge University Press，1997

[3] Pope M，Swenberg C E. Electronic processes in organic crystals and polymers. 2nd ed. New York：Oxford University Press，1999

[4] 帅志刚，邵久书等. 理论化学原理与应用. 北京：科学出版社，2008

[5] Su W P，Schriffer J R，Heeger A J. Solitons in polyacetylene [J]. Phys. Rev. Lett.，1979，42：1698～1701

[6] Hoofman R J O M，De Haas M P，Siebbeles L D A，Warman J M. Highly mobile electrons and holes on isolated chains of the semiconducting polymer poly（phenylene vinylene）[J]. Nature，1998，392：54～56

[7] Reichert J，Ochs R，Beckmann D，et al. Driving current through single organic molecules [J]. Phys. Rev. Lett.，2002，88：176804

[8] Donhauser Z J，Mantooth B A，Kelly K F，et al. Conductance switching in single molecules through conformational changes [J]. Science，2001，292：2303～2307

[9] Xu B Q，Tao N J. Measurement of single-molecule resistance by repeated formation of molecular junctions [J]. Science，2003，301：1221～1223

[10] Fink H W，Schonenberger C. Electrical conduction through DNA molecules [J]. Nature，1999，398：407～410

[11] Porath D，Bezryadin A，Vries S De，Dekker C. Direct measurement of electrical transport through DNA molecules [J]. Nature，2000，403：635～638

[12] Javey A，Guo J，Wang Q，et al. Ballistic carbon nanotube field-effect transistors [J]. Nature，2003，424：654～657

[13] Dunlap D，Garcia R，Schabtach E，Bustamante C. Masking generates contiguous segments of metal-coated and bare DNA for scanning tunneling microscope imaging [J]. PNAS，1993，90：7652～7655

[14] Kasumov A Y，Kociak M，Gueron S，et al. Proximity-induced superconductivity in DNA [J]. Science，2001，291：280～282

[15] Hipps K W. Molecular electronics：It's all about contact [J]. Science，2001，294：536～537

[16] Sikes H D，Smalley J F，Dudek S P，et al. Rapid electron tunneling through oligophenylenevinylene bridges [J]. Science，2001，291：1519～1523

[17] Nitzan A，Ratner M A. Electron transport in molecular wire junctions [J]. Science，

2003，300：1384～1389

[18] Hu W P，Jiang J，Nakashima H，et al．Electron transport in self-assembled polymer molecular junctions［J］．Phys．Rev．Lett.，2006，96：027801

[19] Choi S H，Kim B S，Frisbie C D．Electrical resistance of long conjugated molecular wires［J］．Science，2008，320：1482～1486

撰稿人：胡文平

中国科学院化学研究所，huwp@iccas.ac.cn

模拟生物大分子聚集体功能的大分子自组装

Self-Assembly of Macromolecules Bio-Inspired
Biomacromolecule Aggregates

超分子化学是一门高度交叉的学科，它涵盖了比分子本身复杂多得多的化学物种的化学、物理和生物学特征[1]。1987年诺贝尔奖获得者 J. M. Lehn 教授定义超分子化学是“研究两种以上的化学成分通过分子间相互作用缔合成具有特定结构和功能的超分子体系的化学”。超分子化学在微观的分子世界和宏观世界之间架起了一座桥梁，作为一门新兴学科已经渗透到特殊功能的有机和高分子合成、新材料和技术、生物及仿生等许多学科领域，并将对其发展产生重要影响[2]。

大分子自组装是超分子化学的重要组成部分，通过研究高分子之间、高分子与小分子之间、高分子与纳米粒子之间的相互作用等，并通过非共价键合实现不同尺度上的规则结构与特殊功能。其中嵌段共聚物在稀溶液中的胶束化和本体中的相分离研究最为深入。图1所示为嵌段共聚物在本体和稀溶液中自组装形成的有序结构[3]，在嵌段选择性溶剂中，嵌段共聚物可以自组装形成具有纳米尺度的球型胶束、纤维状胶束和囊泡等；在本体状态下，嵌段共聚物可以形成球型、柱状、层状等多种微相分离的形态。近十几年来，嵌段共聚物在稀溶液中的自组装发展十分迅速，Adi Eisenberg 发现高度非对称的嵌段共聚物可以形成形态多样的 crew-cut 胶束[4]，并且，不同形态可以依赖环境的变化相互转化；江明通过高分子间的络合作用实现了非嵌段共聚物的胶束化，均聚物、齐聚物、离聚物、无规共聚物和接枝共聚物都可以作为“组装单元”通过链间的氢键构建高分子胶束，这方面的研究结果大大丰富了大分子自组装的内容。Steven Armes 在两亲性嵌段共聚物的自组装方面取得重要突破[5]，特别是制备了系列的环境响应性嵌段共聚物，利用这些嵌段在水中的溶解能力有强烈的环境依赖特性，通过改变环境的条件，可以实现两个嵌段形成壳或核位置的互变。另外，在完善胶束结构、实现胶束的功能化方面都有大量的研究报道。嵌段共聚物胶束作为药物载体能增加药物的生物利用程度（图2）[6]，降低毒副作用；粒径在10～100nm 左右，降低了被网状内皮组织（RES）吞噬的机会，均匀的尺寸又使其具有停留增强效应（EPR 效应）；胶束疏水性的核能增加油溶性药物在水中的溶解能力，壳又可以起到稳定载体的作用，使药物输送载体保持分散状态，胶束的壳还可以方便地连

接靶向分子等等，在药物载体领域表现出非常诱人的应用前景。另外，高分子胶束还在微电子器件、改善流体黏度等方面都表现出重要的潜在应用前景。

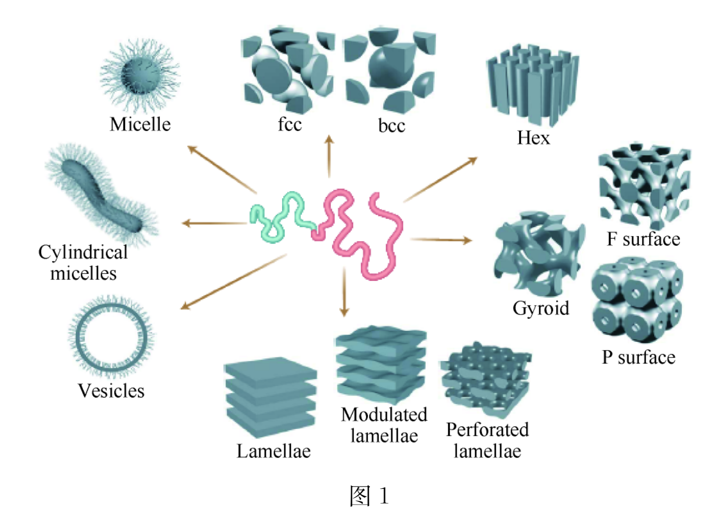


图 1

嵌段共聚物的自组装，在稀溶液中能形成球形胶束（Micelle）、柱状胶束（Cylindrical micelles）和囊泡（Vesicles）。在本体中形成球状形态（fcc：面心立方，bcc：体心立方）、柱状形态（Hex）、螺旋形态（Gyroid）（F surface：F 表面，P surface：P 表面）和层状形态（Lamellae）（可调的层状：Modulated lamellae 和多孔的层状：Perforated lamellae）

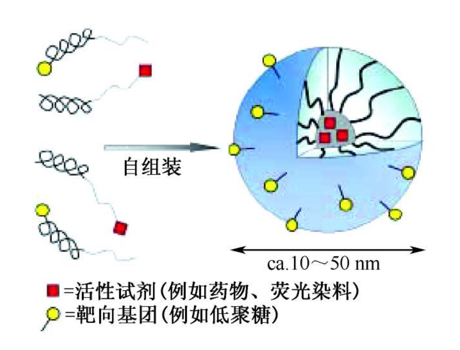
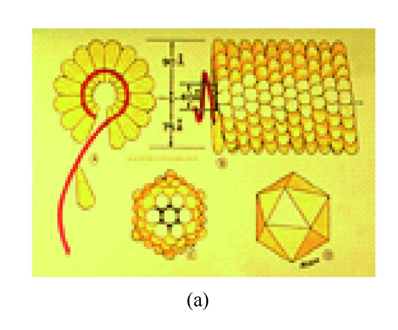


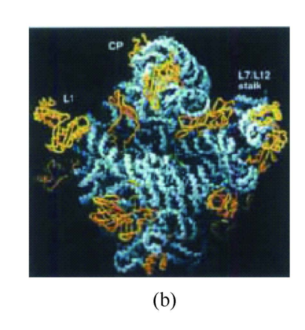
图 2　聚合物胶束及负载药物的结构示意图

自组装图案和聚集体在自然界和生物体内是广泛存在的，它们往往具有神奇的独特结构与功能。自然界在漫长的进化过程中，一直通过分子识别和模板复制进行自组装，从而得到结构有序、功能特异的聚合物体系，利用这些非共价相互作用通过同时发生的、多层次的自组装过程产生了大量的生物材料，这样的自组装过程是可逆的、选择性的、可以自修复的和自发产生的。受大自然的指引，化学家们也努力尝试从简单的构筑单元去生成高度复杂的超分子组装体[7]，但小分

子和大分子组装结构与生物体内的细胞、叶绿体、病毒、抗体等组装体比较（图3），无论是结构还是功能都有很大差别。比如，病毒、抗体等的组装体都是精确定量的，即组成病毒或抗体的分子是精确的，多一个分子或少一个分子都可能使其结构或功能产生巨大的差异，而高分子的组装还只是定性的组装，其聚集数并不能精确控制；细胞、叶绿体等是多个功能组装体的巧妙集成构成其复杂有效的功能，现在大分子的组装方式还无法获得具有类似结构与功能的材料；细胞、叶绿体、病毒、抗体等的生物活性功能，人们还没有想到合适的方法去模拟。如何设计制备新的组装单元（building blocks）获得具有类似生物活性功能的组装体是该领域一项长期而艰巨的工作。



(a)



(b)

图 3　烟草花叶病毒（a）与抗体（b）的示意图

参 考 文 献

[1] 江明，艾森伯格 A，等. 大分子自组装. 北京：科学出版社，2006：9

[2] Glotzer S C. Some assembly required. Science，2004，306：419～420

[3] Bucknall D G. Anderson H L. Polymers get organized. Science，2003，302：1904～1905

[4] Zhang L，Eisenberg A. Multiple morphologies of “crew-cut” aggregates of polystyrene-*b*-poly（acrylic acid）block，copolymers. Science，1995，268：1728～1731

[5] Butun V，Billingham N C，Armes S P. Unusual aggregation behavior of a novel tertiary amine methacrylate-based diblock copolymer：Formation of micelles and reverse micelles in aqueous solution. J. Am. Chem. Soc，1998，120：11818～11819

[6] Rainer H. Supramolecular drug-delivery systems based on polymeric core-shell architectures. Angew. Chem. Int. Ed.，2004，43：278～282

[7] Joe A. Chemists look to follow biology lead. Science，2002，295：2396～2397

撰稿人：史林启

南开大学高分子化学研究所，lqshi@nankai.edu.cn

高分子仿酶中识别与催化的协同性

Cooperation of the Catalysis and the Recognition in Polymer-Based Artificial Enzymes

目前，科学发展呈现多学科充分交叉与融和的特点，学科交叉已成为众多原始创新的源泉。就高分子科学与生命科学交叉的研究领域而言，除了传统生物医用高分子材料和仿生高分子材料等研究外，已扩展到分子、超分子及生物微体系的研究层面上。以合成高分子或生物大分子为基础，模拟并探索生物体功能的本质已成为高分子与生命科学交叉的重要研究方向。酶是经过自然界长期进化获得的高特异性和高催化活性的生物微体系之一。由于它与底物特殊的分子识别作用，最早成为化学家和生物学家首选的仿生微体系之一。在酶催化本质的探索方面，最有利的研究工具之一是在分子水平上仿酶。仿酶研究极大地丰富了对酶催化本质的认识，大大促进了化学、酶学等相关学科的发展，加快了酶的应用进程。对生物大分子酶的分子识别和催化功能的人工模拟，无论在认识酶本身生物进化过程还是酶结构与功能方面都发挥着十分重要的作用。目前，仿酶研究在国际上受到各国科学界的普遍重视，本领域的研究已成为科技创新的重要源头。欧美和日本等国都把此方向列入科技发展的长期战略。目前除了利用化学手段构建基于分子识别的小分子酶模型体系之外，高分子仿酶受到特殊重视[1,2]。如何更好地模拟天然生物大分子中催化与识别的协同作用，设计制备出与天然酶相媲美的仿酶体系成为这一研究领域重要的科学问题。

许多生物体以高分子为基础实现生物功能，生物酶即为以生物高分子实现生物功能的实例之一。近半个世纪以来，科学家一直试图揭示酶高效性的本质，即酶催化的动力源泉。为此，提出了近 20 余种理论和假说，如 Pauling 的“稳定过渡态理论”和“底物去稳定化理论”等。随着化学、分子生物学和结构学等相关学科的深入发展，人们认识到对酶催化的真正原因还远未了解。早期的仿酶研究主要集中在小分子环状化合物上。现在研究表明以大分子为骨架模拟大分子酶的功能，比应用小分子模型系统显示出诸多重要优势（如诱导契合等酶的高分子特性），是装配酶活性中心的最有效手段之一。近年来，随着化学、分子生物学和免疫学等相关学科发展，仿酶研究进入了新的发展阶段，研究进展迅速，研究领域不断扩大，已经由简单模拟向精确模拟过渡，仿酶体系更复杂，结构更精确，并发展了诸多以高分子为基础的新的原创性研究领域，如抗体酶、印迹酶、

杂化酶和进化酶等。人工酶的催化效率也不断提高，已有几例活力接近天然酶的报道。尽管如此，设计与天然酶相媲美的人工酶，无论从理论还是在实践上还有相当长的路要走。

就酶的催化理论而言，Pauling的“稳定过渡态理论”似乎被普遍接受。到目前为止，尽管有许多间接证据支持这一理论，但直接证据只有两个：一是设计的酶过渡态类似物成为高效酶抑制剂，二是以过渡态类似物设计的抗体酶的成功实践[1]。以过渡态类似物为基础设计的抗体酶获得了明显的催化效率，成为过渡态理论的最有利的证据，证明稳定过渡态确实是酶催化的源泉。但是，只以过渡态类似物为基础设计的抗体酶，其催化效率（活力一般提高10^3～10^4倍）还远不能与天然酶相比。除了过渡态类似物不能代表反应的真正过渡态，以及一种限速步骤的过渡态不能代表反应中的多个非限速过渡态之外，应有更深层次的原因。

酶催化重要方面可归结为：熵因素，酶与底物或过渡态复合或识别使熵发生明显变化，除结合底物或过渡态外，反应基团与底物的邻近效应实际是提高速率的熵形式，是酶催化的重要原因之一；焓因素，酶与底物复合使结合能转化为化学能，减少活化能垒；去溶剂化效应，它与酶活性中心微环境有关，疏水的口袋保证结合部位比一般溶液具有高介电常数；高分子柔性。

在人工酶研究领域，面临的最大挑战之一是如何模拟更复杂的酶活性部位，使其最大程度与天然酶相似。模拟更复杂的酶活性部位，迫切需要新兴研究技术和手段的出现。综合酶催化的化学本质，如何将多种催化因素协调在同一个酶催化中心是仿酶的关键问题。近年来，仿酶研究领域出现了两种新技术，即抗体酶技术[1]和分子印迹技术[2,3]（见图1）。

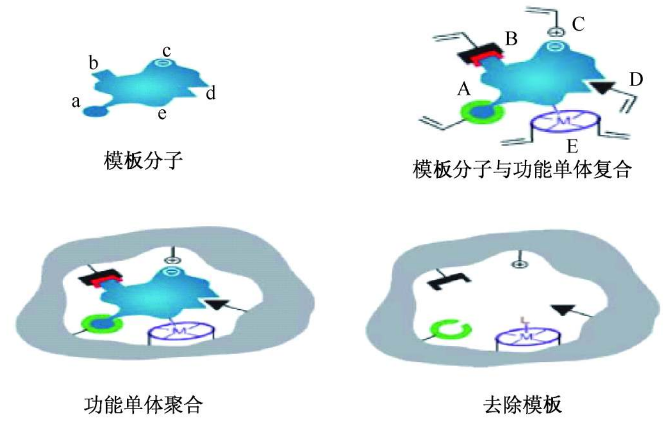


图1　分子印迹技术

这两种技术的出发点是均以天然或人工的高分子为骨架，以产生底物或过渡

态分子识别为基础，因而成为模拟酶特征的关键技术，发展相当迅速。例如，以产生底物或过渡态特异性结合部位，合理装配诸多催化因素，设计出含硒抗体酶，其催化效率已能够与天然酶相比[4]。近年来，随着分子印迹技术的快速发展，设计聚合物分子印迹人工酶已趋于成熟。但如何运用分子印迹技术来协调装配诸多催化因素，解决酶识别与催化的协同性问题还需要大量的探索研究。运用印迹思想并组合生物和化学等手段将有望解决催化与识别的协同作用问题[5]。

参考文献

[1] Schultz P G, Lerner R A. From molecular diversity to catalysis-lessons from the immune-system [J]. Science, 1995, 269: 1835～1842

[2] Wulff G. Enzyme-like catalysis by molecularly imprinted polymers [J]. Chem. Review, 2002, 1: 1～24

[3] Liu J Q, Wulff G. Functional mimicry of carboxypeptidase a by a combination of transition state stabilization and a defined orientation of catalytic moieties in molecularly imprinted polymers [J]. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130: 8044～8054

[4] Luo G M, Ren X J, Liu J Q, Mu Y, Shen J C. Towards more efficient glutathione peroxidase mimics: substrate recognition and catalytic group assembly [J]. Current Medicinal Chemistry, 2003, 10: 1151～1183

[5] Toscano M D, Woycechowsky K J, Hilvert D. Minimalist active-site redesign: Teaching old enzymes new tricks [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46: 3212～3236

撰稿人：刘俊秋

吉林大学超分子结构与材料国家重点实验室，junqiuliu@jlu.edu.cn

生物材料的血液相容性

The Blood Compatibility of Biomaterials

与人体血液直接接触的血液接触材料广泛应用于各类血液透析装置、血液储存和传递装置、人造器官、人工血管和血管内介入装置等。每年血液接触材料和装置的使用，可直接拯救数百万人的生命，提高数千万人的生活质量，形成了年产值超过1000亿美元的生物医疗装置产业，并已成为心脑血管疾病和人体实质性器官疾病手术治疗和置换的关键物质基础。

然而，目前使用的生物医用材料还远未达到理想的血液相容性效果：心血管介入支架会引起组织再狭窄和术后血栓，需要二次手术！小口径人造血管在修复腿部动脉的同时，可能因引起血栓而导致截肢！绝大多数的血液接触材料在临床使用时依然需要大剂量肝素的系统抗凝辅助，无法适用于凝血缺陷人群！重新认识材料和血液的相互作用规律，制备具有良好抗凝血功能的新型血液相容性材料成为提升医疗水平和生物医疗装置产业的重要难题。

生物材料血液相容性的复杂性与人体复杂多元的凝血机制密切相关。人体血液是一种有两百多种蛋白质和血细胞组成的复杂系统。当材料和血液接触时，血液中的两百多种蛋白质可以在材料界面发生竞争吸附，形成不同组成、不同构象变化的复杂蛋白质层，并由此诱导血液中的多种内源和外源性因素，通过多层级联放大引起血栓。这一过程会同时影响到血小板的黏附和活化，进一步强化凝血。凝血过程多组分参与、多因素诱导和多途径实现的特点共同构成了材料凝血机制的复杂性[1]。从20世纪40年代开始，人们就开始了对材料抗凝血机制和抗凝血材料的探索性研究，虽然在简化凝血过程的假设下，研究了多种影响材料凝血的因素，先后建立了包括表界面自由能假说、微相分离结构假说、维持正常构象假说等系列抗凝血假说，但始终无法得到对材料抗凝血机制准确系统的描述。在血液相容性材料的研发上，先后建立了包括生物惰性界面、负载抗凝血生物活性界面和内皮组织工程化界面等抗凝血界面设计原理[2]，但也面临着各自的挑战和难题：

（1）生物惰性（bio-inert）界面　通过降低血液-材料界面相互作用降低和避免凝血是抗凝血生物惰性材料设计的基本原则，其中接枝长链高密度聚氧乙烯聚合物界面被认为是最有效的生物惰性界面，然而该界面阻抗蛋白质吸附的时效性依然是制约其应用的重要问题。进一步理解生物惰性界面结构（包括界面化学、物理结构和界面水合状态等）与阻抗蛋白质吸附性能间的关系依然是生物惰性功能界面研究

中无法回避的基本科学问题[3]。利用仿生学原理模拟生命体的生物惰性是该领域的研究热点。以模拟红细胞膜外层磷酸胆碱分子结构特点设计的两性离子材料已被国内外研究证明具有有效的抗凝血和抗污功能[4]，进一步研究两性离子界面的水合结构状态和长效非特异性阻抗功能可以为生物惰性界面的设计提供有益的启示。

（2）生物活性界面　材料界面负载抗凝血生物活性分子是解决材料血液相容性的直接手段。然而，生物活性对生物分子构型和构象的依赖性，也直接导致了生物活性与生物活性界面的制备、储存和灭菌过程间的矛盾。建立面向应用和可工业实现的生物活性界面制备技术成为重要的挑战。依据生物分子与特殊功能基团的特异性相互作用，将稳定性较高的小分子功能基团固定到材料表面，实现生物分子在使用环境中的原位复合，制备原位复合的生物活性界面成为解决该问题的途径之一[5]。然而，由于生物材料使用环境（人体体液和血液）是一个多蛋白的复杂体系，因此如何构建高选择性的功能界面，实现复杂体系中蛋白质层次的选择性吸附，成为实现原位复合的生物活性界面研究的重要内容。

（3）内皮组织工程化界面　血管内皮界面是自然界真正的血液相容性界面。采用血管内皮细胞和材料界面复合，制备内皮组织工程化界面为构建长效全能的血液相容性界面提供了有效的途径。然而，传统的内皮细胞体外种植方式由于存在细胞来源少和细胞增殖慢等困难很难实现大规模的临床应用。现代生物学研究显示，人体血管损伤后，不仅通过周围组织内皮细胞的竞争性迁移和增殖修复损伤组织，而且可以通过对外周血中的内皮祖细胞的原位捕获和诱导再生，实现血管组织的再生愈合。利用人体血管内皮这一再生愈合机制，通过生物活性分子的固定原位增强内皮祖细胞或内皮细胞的生长，可以实现材料在植入部位的原位内皮组织工程化，成为目前长效抗凝血材料研究发展的重要方向[6]。

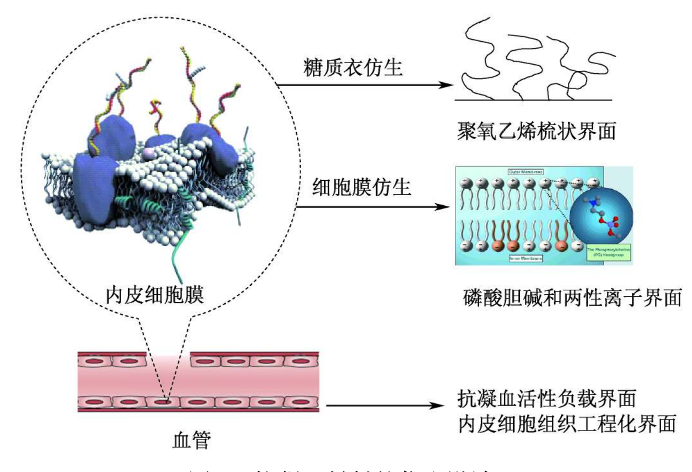


图 1　抗凝血材料的仿生设计

近年来，随着仿生学研究的发展深入，人们进一步认识到人体自身的抗凝血机制在实现生物材料抗凝血设计上具有巨大的潜力。例如，血管内皮细胞层的抗凝血作用至少包含以下几个层次的内容：内皮细胞膜外层的亲水糖质衣和磷酸胆碱两性离子层可有效降低血液组分和血管壁的作用，起到类似“惰性阻抗”的作用；内皮细胞层自身则是一个持续不断合成和释放抗凝血界面，起到抗凝血活性作用。这些仿生学现象启示我们，在针对生物材料血液相容性这样一个多因素复杂性难题时，有必要进一步通过向自然学习，从多层次上理解天然抗凝血系统作用的物理、化学和生物学机制，并结合高分子科学、材料科学、仿生学和医学的研究成果，运用多学科的方法进行深入研究，为生物材料的血液相容性这一具有重大应用背景的关键科学难题寻求新的途径。

参考文献

[1] Ratner B D. The catastrophe revisited: Blood compatibility in the 21st Century [J]. Biomaterials, 2007, 28: 5144～5147

[2] Carsten W, Manfred F M, Claudia S. Current strategies towards hemocompatible coatings [J]. Journal of Materials Chemistry, 2007, 17: 3376～3384

[3] Zubavicus Y, Grunze M. New insights into the structure of water with ultrafast probes [J]. Science, 2004, 304: 974～976

[4] Chen S, Jiang S. A new avenue to nonfouling materials [J]. Advanced Materials, 2008, 20: 335～338

[5] Ji J, Feng L, Barbosa M. Stearyl poly (ethylene oxide) grafted surfaces as albumin preferential materials [J]. Biomaterials, 2001, 22 (22): 3015～3023

[6] Meltem A A, Angela P, Gerhard Z, Hans P W. New strategies for in vivo tissue engineering by mimicry of homing factors for self-endothelialisation of blood contacting materials [J]. Biomaterials, 2008, 29: 3936～3945

撰稿人：计　剑

浙江大学材料与化工学院，jijian@zju.edu.cn

人工肌肉材料

Artificial Muscle Material

肌肉是能收缩的生物体组织，能够通过反复的分子运动产生巨大的形变，具有信息传递、能量传递、废物排除、能量供给、传动以及自修复功能等特性。生物体组织大都是由含有大量水分的柔软物质构成的化学和物理交联结构体系，与其最为相似的热力学“开放”系统是合成和天然聚电解质和高分子材料，通过体系与外界交换化学物质做功，从而改变分子状态，可将化学能转化为机械功，亦可将光、电、热能或特征化学物质的作用转化为机械能，即使在十分微弱的外场（温度、应力、电场、磁场、pH、光场等）作用下，以智能方式对环境变化做出响应和柔和实现快速的三维复杂运动，同时也能产生数倍乃至数百倍的形变，具有与生物肌肉组织相似的智能响应特性。这种对刺激做出反应的合成材料，可以当作人造肌肉使用。

人类很早就致力于“人工肌肉”的研发，以求研制出具有生物肌肉特性的人工肌肉材料。随着机器人开发的不断深入以及人们对智能机械系统的强烈需求，作为机器人和智能机械系统驱动关键的人工肌肉已成为仿生领域的研究重点。人们尝试用各种材料和方法来制造人工肌肉，20 世纪 50 年代，McKibben 首次研制了气动驱动器，但是驱动器体积大，使用还要受到其辅助系统的限制。形状记忆合金也被尝试用作人工肌肉材料，与同时代的驱动材料相比，形状记忆合金具有高能量密度和低比重等特点，但同样存在许多不利因素，如形变不可预知性，响应速度慢以及使用尺寸受限等。电活性陶瓷是人工肌肉的另一个备选材料，其响应速度较形状记忆合金快，但是脆性大，只能获得小于 1%的应变。由于材料的限制，人工肌肉的研究一直出于缓慢发展阶段，直到一类新型材料——电活性聚合物（electroactive polymers，EAP）的出现。EAP 可以产生的应变比电活性陶瓷大两个数量级，并且较形状记忆合金响应速度快、密度小、回弹力大，另外具有类似生物肌肉的高抗撕裂强度及固有的振动阻尼性能等。EAP 的出现给人工肌肉材料领域以新的冲击，从 20 世纪 90 年代初开始，基于电活性聚合物材料的人工肌肉驱动器得到快速发展。随着 EAP 材料研究的不断深入和发展，其巨大的应用前景已呈现在人们面前。EAP 材料可作为人工肢体和人造器官、内窥镜导管、可变焦镜头、供宇航员和残疾人用的增力外骨架以及制作机器人肌肉，还可用于制造尺寸更加细小的器件用于基因工程来操作细胞。利用电活性聚合物

可实现设备与器件的小型化，从而推动微电子机械技术的发展。目前国际上研究目标之一是制造“昆虫”机器人，可用于军事、医疗等领域。利用电活性聚合物模仿鱼尾作为推进器，可用于制造无噪声的微型舰船。已经被开发的科学应用领域主要有：人工机械、飞行器、可控制织物、机器人、医疗等，目前大都还处于实验阶段。

电活性聚合物驱动材料是指能够在电流、电压或电场作用下产生物理形变的聚合物材料，其显著特征是能够将电能转化为机械能。根据形变产生的机制，电活性聚合物人工肌肉材料可以分为电子型和离子型两大类：①电子型即电场活性材料，通过电场以及静电作用（库仑力）驱动，因为驱动体系不需要保持在湿态环境下，也被称为干驱动体系。这一类主要包括电介质弹性体、压电聚合物、铁电聚合物、电致伸缩聚合物及液晶弹性体，另外还包括电致伸缩纸和电致黏弹性弹性体；②离子型即电流活性材料，包括聚合物电解质凝胶、碳纳米管复合材料、离子聚合物-金属复合材料和导电聚合物，其中聚合物电解质凝胶与生物体的组成极为相似，因为离子型体系需在湿态环境下工作，也称湿驱动体系，主要通过离子的运动所引起的形变来达到驱动的目的。电子型驱动材料表现出高的工作密度、良好的机电耦合性和高的带宽。目前，所得到的电介质弹性体驱动材料应变可达380%，而相比较而言，人类骨骼肌的应变为20%，工作密度可达到$3.4MJ/m^3$，是人类肌肉的400倍。由于电子比离子移动的更快些，电子型聚合物的反应时间较短，仅几微秒，并可长时间在空气中运行，然而，长期以来电子聚合物要求在很强的电场中才能实现收缩（10～150MV/m），高电压可能会是电场驱动EAP技术应用的障碍。许多离子型EAP可以实现高的工作密度、高的驱动效率、大的应力，并能广泛的实现低压运行（1～7V）。离子型EAP往往表现慢速率和低机电耦合。在高负荷驱动下一定程度的不可逆变形是离子型人工肌肉的一个特别突出的问题。最近已经有人造肌肉采用高能量密度燃料的报道，使得人工肌肉在驱动能量来源方面更接近于天然肌肉，从而可开发人工肌肉的再生能力以及高生命周期。虽然自修复仍然是一个梦想，但是材料缺陷附近的自愈合功能已有报道，从而提高材料使用过程中的抗缺陷能力。

人工肌肉材料大量涌现，包括光催化人工肌肉技术，温度响应性凝胶及液晶弹性体，pH响应性凝胶，磁致伸缩材料。另外，超分子体系在外界条件刺激下，可以通过氢键、配位键、亲水/疏水相互作用及它们之间的协同作用生成分子聚集体并可产生迅速而巨大的体积相变，从而引起组装体的可逆收缩运动，便能获得一种超分子组装体的线性运动马达。肌肉作用时，蛋白微丝在肌肉中不断滑行相互作用，利用有机化学方法来设计相似的结构将会令人关注。现在人们正利用分子设计的思想，旨在优化驱动器各方面性能来开发新型材料，发展驱动器材料面临的挑战主要是必须认真考虑电、机械和化学能之间的

平衡。材料研究的成果有助于攻克许多技术上的难题并能促进开发商业应用。随着人工肌肉材料性能不断提高和新技术的大量涌现，最终它们将会取代传统驱动技术。

预期在未来 20 年，能够研发与生物和植物体系相似的人工肌肉材料和智能系统，具备传感功能、编程功能和效应器功能，它们能够针对环境的变化，材料的组织结构产生预定的应变；一旦材料的结构形态形成缺陷或者损伤，能够具备自我诊断、自我修复的能力，这类具有仿生功能的人工肌肉材料和技术可广泛应用在各种关键性结构材料部件中，在建筑、水利、宇航、航空和工业结构材料中得到大规模实际应用。

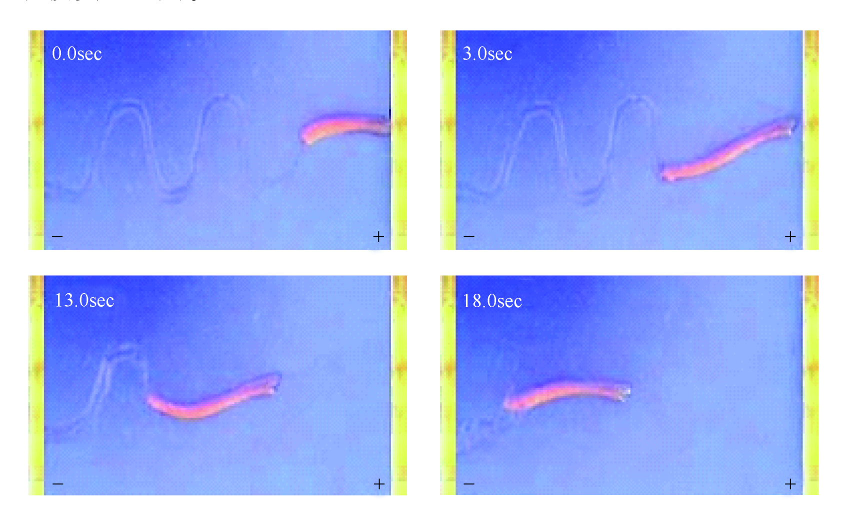


图 1　Snake-like gait of a gel-worm with a radius of 1.5mm and a length of 10mm under a DC electric field of 350 V/mm. The distance between the two gold electrodes is 30mm and the length of real path is about 50mm

参 考 文 献

[1] Baughman R H. Playing nature's games with artificial muscles [J]. Nature, 2005, 308: 63～65

[2] Madden J D. Mobile robots: Motor challenges and materials solution [J]. Science, 2007, 318: 1094～1097

[3] Madden J D. Artificial muscle begins to breathe [J]. Science, 2006, 311: 1559～1560

[4] Von H E, Zhiwei Y, Daniel J S, et al. Fuel-powered artificial muscles [J]. Science, 2006, 311: 1580～1583

[5] Otero T F, Corés M T. Artificial muscles with tactile sensitivity [J]. Advanced Materials, 2003, 15: 279～282

[6] Jacques L. Actuator materials: Towards smart artificial muscle [J]. Nature Materials, 2003, 2: 297～299
[7] Wei Y, Pei Q B, et al. Fault-tolerant dielectric elastomer actuators using single-walled carbon nanotube electrodes [J]. Advanced Materials, 2008, 20: 621～625

撰稿人：徐　坚
中国科学院化学研究所，jxu@iccas.ac.cn

仿生自修复高分子材料

Biomimetic Self-Healing of Cracks in Polymeric Materials

高分子材料在工农业和人类日常生活中得到广泛应用，在其成型和使用过程中，由于机械疲劳、热疲劳、冲击、辐射、化学降解等作用，不可避免地会在内部产生局部损伤和裂纹，导致性能下降。因此，对高分子材料裂纹的早期发现和修复是一个非常实际的问题，由于聚合物的裂纹往往在其内部深处出现，很难采用常规手段探测和修复。如果这些损伤不能及时进行修复，会严重影响材料的正常使用，缩短寿命，造成事故。因此，研究高分子材料类似生物体的仿生修复-自愈合，主动、自动地对损伤部位进行修复，对高分子材料的应用十分重要[1]。

自愈合的过程模仿生物体损伤愈合的原理，通过能量补给和物质补给，使高分子材料对内部或者外部损伤能够进行自修复自愈合，从而消除隐患，增强材料的强度，延长使用寿命，是高分子材料迈向智能化的重要环节之一。目前国内外科学家在这方面已开始了一系列探索[2,3]，相关自愈合的手段可分为有修复剂型自愈合和无修复剂型自愈合两大类，然而尚不能实现真正意义上的自愈合（即无需外界刺激），或者修复体系不够稳定，而某些修复剂体系的存在还有可能降低高分子材料本身的性能。

有修复剂型自愈合利用外加修复剂黏合裂纹，修复剂主要是液体，经封装后预先埋入基体[4]。材料内部一旦形成微裂纹，封装容器随之破裂，修复剂就能在短时间内释放、经虹吸作用流到裂纹处聚合，从而黏合裂纹。常用的封装容器包括中空玻璃纤维和微胶囊。这种方法存在的主要问题是：在损坏区域修复剂只能一次性释放，不具有反复多次修复的能力。尽管人们提出在高分子材料中建立脉管系统以持续补充修复剂、解决多次修复的问题[5]，但如何将此构想转化为实际还缺乏技术手段。此外，含修复剂的胶囊或空心玻璃纤维的加入，会不同程度降低基体材料本身的物理、机械性能，其中空心玻璃纤维对材料性能的影响更大。

对于无修复剂型自愈合，则利用基体树脂本身的大分子反应来修复损伤。如人们曾尝试以呋喃多聚体和马来酰亚胺多聚体为原料，利用 Diels-Alder（DA）环加成反应制备了由可逆交联共价键连接而成的大分子网络[6]。当高分子材料产生损伤时，通过热处理（120℃以上）就可使共价键断裂，冷却过程中则重新连接而修复自身（图 1）。该过程具有完全可逆特性，可反复多次，并且不需要额外的催化剂和修复剂。但该方法只局限于这种特定的树脂，而且原料（呋喃多聚

体和马来酰亚胺多聚体）制备方法复杂，不适宜实际使用。

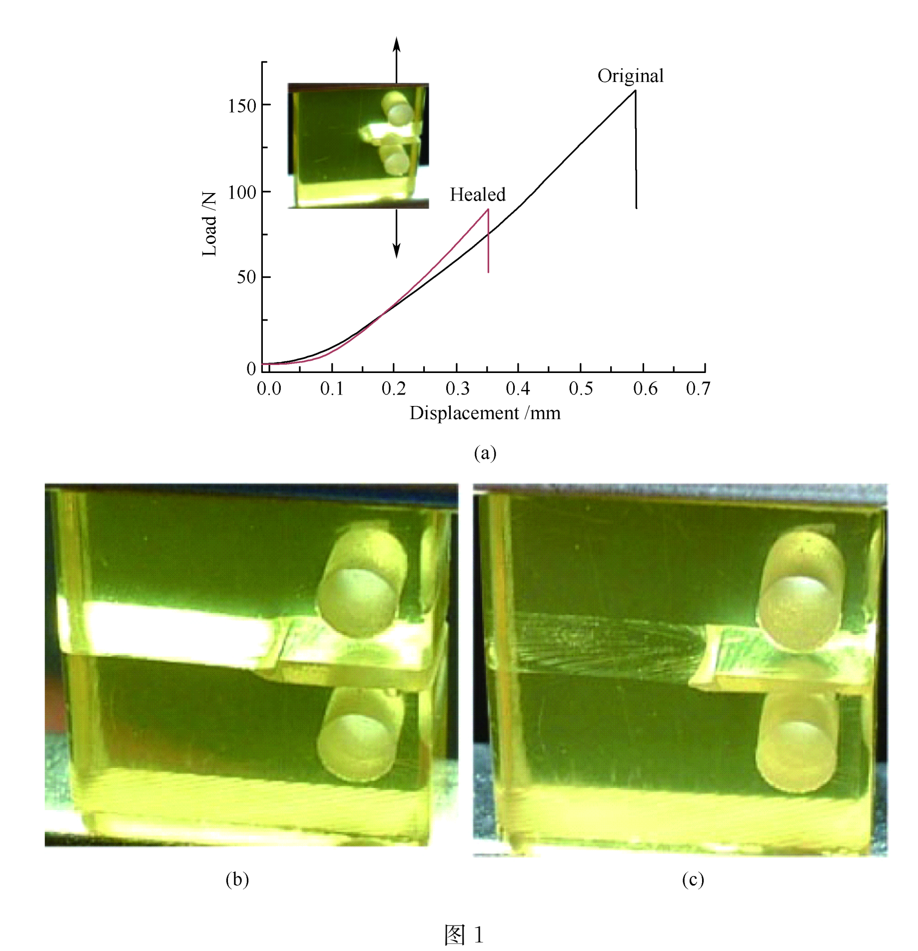


图 1

（a）自愈合型高分子材料制成紧凑拉伸试样，测量其损伤愈合前后的韧性回复情况；（b）损伤愈合前的试样照片；（c）损伤愈合后的试样照片（得到美国科学促进协会的许可，本图复制自参考文献［6］）

近期一个法国研究小组报道了利用超分子组装原理制备具有损伤自修复功能的橡胶[7,8]，这种新型橡胶中的分子网络由部分交联结构通过氢键结合在一起，当橡胶受力断裂时，由于自组装缔合作用强度低于共价键强度，很容易暴露出氢键网络的活性端部，因而当损伤部位接触时，即可重新结合（图 2）。这种自修复过程无需加热即可反复多次自动进行，为合成仿生自修复高分子材料提供了新途径。

对于这一国际学术前沿的新课题，人们目前还处在方法论层面思考问题解决的阶段，具体技术方案很不成熟，存在许多问题，需要开展大量的基础研究[9]。特别是关于材料如何自动感知损伤的萌发和形成，然后触发相应的愈合机制的课

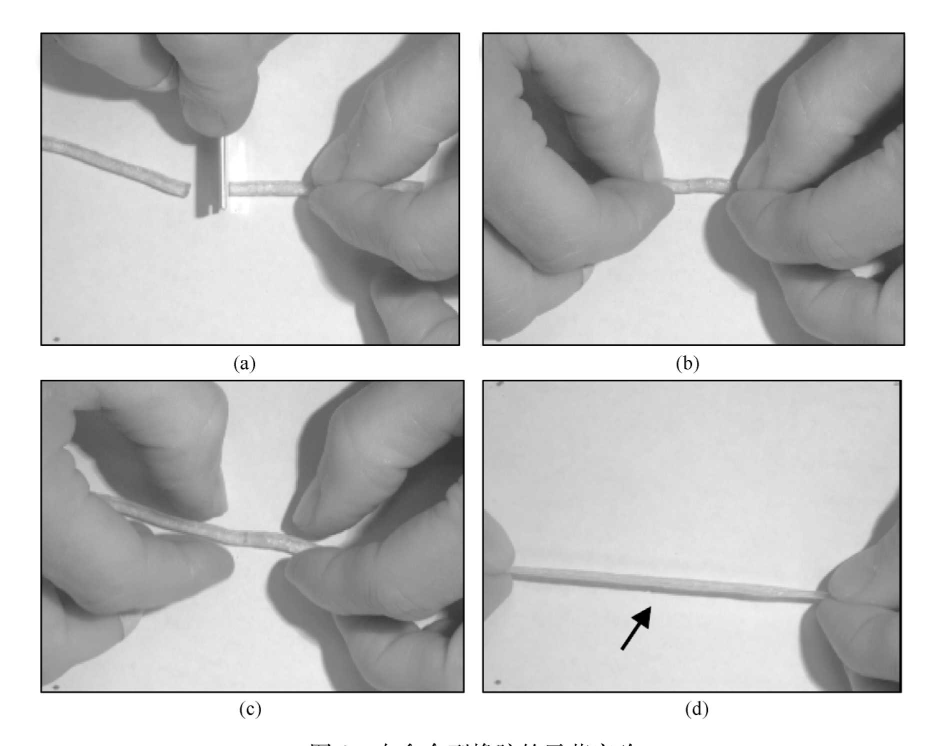


图 2　自愈合型橡胶的示范实验

（a）切断；（b）接合；（c）愈合；（d）拉伸（得到麦克米兰出版公司的许可，本图复制自参考文献［8］。版权所有（2008））

题，由于涉及学科门类众多，是一个典型的跨学科难题，有必要结合高分子化学、高分子物理、高分子材料学、仿生学等已有的研究成果，运用多学科的方法，对其进行深入的研究，以使其获得更快的发展。相信上述难题的解决，将极大推动相关学科的发展，并将导致崭新的智能材料，使得高分子材料的研究和应用进入一个全新的阶段。

自愈合型高分子材料，作为一种重要的智能材料，能像生物体一样新陈代谢、吐故纳新，在较长时间内减缓性能衰减，有望解决传统方法难以解决或不能解决的技术关键，在一些重要工程和尖端技术领域孕育着巨大的发展前景和应用价值，不论在发展高分子合成、界面黏结理论、高分子材料的微观结构破坏与修复方面，还是在延长高分子材料的使用寿命、提高材料的应用稳定性、最终减少高分子材料的消耗方面，均具有重要意义。

参 考 文 献

［1］Trask R S，Williams H R，Bond I P．Self-healing polymer composites：Mimicking nature to enhance performance［J］．Bioinspiration & Biomimetics，2007，2：1～9

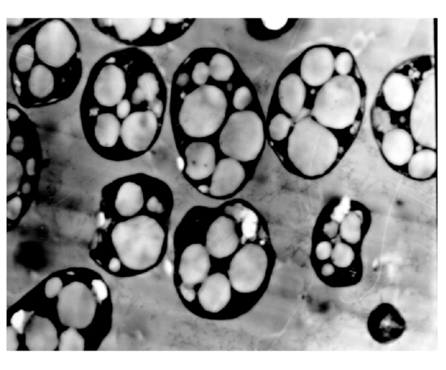
［2］Wool R P. Self-healing materials: A review［J］. Soft Matter，2008，4：400～418
［3］Yuan Y C，Yin T，Rong M Z，et al. Self-healing in polymers and polymer composites. Concepts，realization and outlook：A review［J］. Express Polymer Letters，2008，2：238～250
［4］White S R，Sottos N R，Geubelle P H，et al. Autonomic healing of polymer composites［J］. Nature，2001，409：794～797
［5］Toohey K S，Sottos N R，Lewis J A，et al. Self-healing materials with microvascular networks［J］. Nature Materials，2007，6：581～585
［6］Chen X X，Dam M A，Ono K，et al. A thermally re-mendable cross-linked polymeric material［J］. Science，2002，295 (5560)：1698～1702
［7］Cordier P，Tournilhac F，Soulé-Ziakovic C，et al. Self-healing and thermoreversible rubber from supramolecular assembly［J］. Nature，2008，451：977～980
［8］Mynar J L，Aida T. The gift of healing［J］. Nature，2008，451：895～896
［9］Bergman S D，WUDL F. Mendable polymers［J］. Journal of Materials Chemistry，2008，18：41～62

撰稿人：章明秋　容敏智　许家瑞
中山大学材料科学研究所，ceszmq@mail.sysu.edu.cn

生物合成高分子材料的基础问题

Challenges in Microbial Synthesis of Polymeric Materials

微生物能合成许多高分子材料，比如蛋白质、DNA、RNA、多糖（包括纤维素、木质素和甲壳素等）[1]。另外，许多细菌还能合成一大类高分子材料——聚羟基脂肪酸酯（PHA），细菌在 48h 内合成超过它本身体重 80%的 PHA（图1）[2]。使用的原料为可持续发展的资源，比如淀粉、脂肪酸、蛋白质、多糖水解物包括纤维素水解物等。所需原料纯度要求不高；合成的过程是在“常温、常压和水相”条件下完成的；合成的分子量可以通过合成酶的结构得到控制，分子量可以从几万一直到几千万，取决于所用的菌种和微生物生长的条件；其中，单体结构和含量决定生物高分子材料的物理和化学性能，比如 PHA 特殊单体的生成可以通过加入单体结构类似的脂肪酸或脂肪醇作为反应物质得到实现；微生物合成的高分子材料都可以生物降解。其中 PHA 绝大部分具有“生物可降解性、生物相容性和可热加工性”，是名副其实的环境友好绿色塑料。生物合成的材料大多具有较好的生物相容性，可作为生物植入材料[3]。由于可持续发展以及环保的重要性，越来越多的微生物技术被用来合成高分子材料的单体，比如微生物发酵可以得到乳酸、羟基脂肪酸、丁二酸、1,3-丙二醇、顺-3,5-环己二烯-1,2-二醇（*cis*-3,5-cyclohexa-dien-1,2-diols，DHCD），它们可以作为单体被用于合成聚乳酸（PLA）、聚丁二酸



$$\left[O - \underset{\displaystyle R}{\overset{}{CH}} - (CH_2)_n - \overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}} \right]_m$$

图 1　细菌合成 PHA（图中白色颗粒）及其结构通式[2]

其中 $n=1$，2，3，4；当 $n=1$ 时为 3-羟基脂肪酸酯，通常 $n=1$。m 表示聚合度。R 为侧链，可为不同基团

丁二醇（PBS）、导电高分子材料聚对苯（PTT）等[4,5]。

微生物合成高分子材料单体和高分子材料本身一直在学术界有许多研究。比如PHA的合成早在1926年就被发现了。但是人们当时不知道PHA是一种可以应用的热塑性材料。真正的进展是在人类面临环境危机、石油短缺和可持续发展等挑战，各国加大对环保技术和生物技术的投入以后才得到快速发展的[5]。以PHA和PLA为代表，基础研究大大超前于应用研究和产业化。目前两大生物合成的高分子材料都各自形成了一定规模的企业，并产生了许多应用。在PLA领域，国外主要以美国的NatureWork为主，许多日本公司用PLA开发了许多应用环保的产品。国内也有像浙江海正和上海同杰良等PLA生产企业，虽然规模较小，但发展势头很快。

我国在研究、开发和应用可持续发展的环境友好生物材料方面已经积累了相当多的基础，包括清华大学、中国科学院长春应用化学研究所、山东大学和中国科学院微生物研究所等单位在聚羟基脂肪酸酯（PHA）领域的研发工作以及国内业已形成2000吨PHA的生产能力[6]，这为生产PHA做好了技术和物质储备。特别是最近天津国韵生物材料公司与荷兰DSM公司等合作投资两千万美元建立一个一万吨PHA的工厂，可能将是最快实现产业化的PHA的大项目。我国在“七五”、“八五”、“九五”和“十五”的生物技术计划中都对PHA进行了支持。国家自然科学基金也在1998和2003年都把“细菌合成PHA高分子及其材料”作为重点项目支持。2003年起，李嘉诚基金会更是投资5000万元在汕头大学成立了多学科研究中心，集中各学科力量研究生物合成材料的平台。目前我国是世界上进行PHA产业化研发最活跃的国家，形成了至少十个有关的企业，分别生产和应用不同的PHA材料[5]。

上述的产业化热潮除了大环境的原因之外，具体还可以归纳为以下的研究进展：由于基因工程技术的发展以及许多微生物基因组完成了全基因组的测序，人们对微生物合成高分子材料及其单体的了解越来越深入，所以，人们可以更加有目的的操纵PHA的生物合成路径，使微生物更有效、更方便地合成各种高分子或者其单体。另一方面，高分子应用领域的介入，使许多新的应用被开发出来。人们甚至可以从材料的性能要求设计结构，然后改变微生物合成高分子材料的合成酶，从而由微生物合成出具有特定结构和特定功能的高分子材料[7,8]。

以PHA和PLA为例，虽然其研究和产业化取得了一些进展，但必须看到，目前的它们生产成本还高于以石油原料为基础的塑料，特别是PHA的成本是石油塑料的至少两倍。对于PLA，必须尽力提高其应用的热力学性能。大量的研究工作必须集中在提高原料转化为PHA的效率以及发现新的PHA材料上，以及开发新的技术，降低PHA的生产成本上，发现PHA的其他高附加值的应用上。为了使PHA能逐渐成为大宗使用的环保塑料，PHA的研发必须克服以下

难点：如何使底物转化为产物 PHA 的转化率从目前的 48%提高到 60%以上？如何解决细菌高密度发酵的难题，使 PHA 生产浓度在 72h 内达到 200g/L 以上？如何实现 PHA 的高效率厌氧培养？如何实现 PHA 生物合成的分子量控制？如何实现 PHA 提取纯化的简单化？上述难点的解决，将能使 PHA 与石油塑料在性能和价格上具有竞争力，真正实现塑料的环保性和可持续发展。

微生物合成高分子材料及其应用的主要问题是生产成本。以 PHA 为例，由于微生物的呼吸作用，许多底物变成了二氧化碳和水损失了，从而降低了底物转化为产物的比例。同时，微生物由于供氧问题在细菌密度高时难以解决，极大地限制了单位时间内 PHA 的生产效率，使 PHA 的生产时间较长，产物密度较低，从而生产成本较高。另一方面，较长时间的供氧也使 PHA 生产过程中能耗太高，加上昂贵的 PHA 下游提取工艺，无形中增加了 PHA 的生产成本，使 PHA 在价格上无法与传统的石油塑料竞争。为了解决上述难点，降低 PHA 的生产成本，PHA 生物塑料的研究方向需要集中在以下的方向上：如何通过改变 PHA 合成路径，减少微生物排放 CO_2，以提高底物到产物的转化率；是否可以通过阻断微生物群体响应路径来实现微生物的高密度培养；是否可能通过改变与 PHA 合成调控有关的酶来实现 PHA 的超量积累（90%以上）；有无可能构建厌氧的 PHA 生产菌株；如何实现 PHA 合成酶的低特异性诱变，使 PHA 结构设计成为一个简单的底物调节工作，以获得更多新型的 PHA 材料[9,10]。开发混合碳源甚至是混合食品废弃物等的生产 PHA 的技术，对保证粮食安全、经济的可持续发展和环保以及废弃物的循环利用意义重大。上述研发方向取得突破，就能使 PHA 真正成为一个大宗环保材料，形成一个新材料产业。为了实现上述突破，PHA 的基础研究还需要继续深入进行下去[11]。

参 考 文 献

[1] Doi Y，Steinbüchel A. Biopolymers. Vol. I，III. Weinheim：Wiley-VCH，2002

[2] Chen G Q，Wu Q，Xi J Z，Yu H P，Chan A. Microbial production of biopolyesters-polyhydroxyalkanoates. Prog Nat Sci，2000（10）：843～850

[3] Chen G Q，Wu Q. Polyhydroxyalkanoates as tissue engineering materials. Biomaterials，2005（26a）：6565～6578

[4] Chen G Q，Wu Q. Microbial production and applications of chiral hydroxyalkanoates. Appl Microbiol Biotechnol，2005（67b）：592～599

[5] Chen G Q，Iwata T. Abordant les plastiques recyclés en Chine. Bulletin De La Societe Franco-Japanaise Des Techniques Industrielles（Dossier spécial：Plastique en circulation），2007（53）：16～18

[6] Chen G Q，Zhang G，Park S J，Lee S Y. Industrial production of poly（hydroxybutyrate-co-hydroxyhexanoate）. Appl Microbiol Biotechnol，2001（57）：50～55

[7] Doi Y, Kitamura S, Abe H. Microbial synthesis and characterization of poly (hydroxybutyrate-co-hydroxyhexanoate). Macromolecules, 1995 (23): 4822~4828
[8] Pohlmann A, Fricke WF, Reinecke F, Kusian B, Liesegang H, Cramm R, Eitinger T, Ewering C, Potter M, Schwartz E, Strittmatter A, Voss I, Gottschalk G, Steinbuchel A, Friedrich B, Bowien B. Genome sequence of the bioplastic-producing "Knallgas" bacterium *Ralstonia eutropha* H16. Nat Biotechnol, 2006 (24): 1257~1262
[9] Bernd H A, Rehm A, Steinbüchel A. Biochemical and genetic analysis of PHA synthases and other proteins required for PHA synthesis. Int J Biol Macromol, 1999 (25): 3~19
[10] Eggink G, De Waard P, Huijberts G N M. Formation of novel poly (hydroxyalkanoates) from long-chain fatty acids. Can J Microbiol, 1995 (41 suppl. 1): 14~21
[11] 陈国强. 我国生物基材料的发展和应用状况. 生物产业技术, 2007 (2): 54~59

撰稿人：陈国强
清华大学生物系，chengq@mail.tsinghua.edu.cn

智能和靶向性医用高分子

Intelligent and Targeted Biomedical Polymers

高分子生物材料以其具有良好的生物相容性、生物可降解性和机械性能已被广泛用于组织工程、药物控释及基因治疗等领域。不同于传统生物医用所需求的材料本体性能，近年来纳米技术以及临床疾病诊断治疗和个性化医疗的发展，要求高分子材料及其纳米器件具有智能和靶向的特性。特别是应用于体内时，其复杂的体液环境和组织细胞特征，则要求材料同时具有多种智能特性，包括不同的响应性质以及靶向定位作用等。然后，通过这些智能性质的协同作用，使得这些体系能够穿越诸多的体内生物屏障，达到靶向给药以及成像检测等目的。高分子材料可通过共聚、接枝、侧基修饰等手段获得不同结构（如嵌段，梳型，超支化，树枝状等）的材料为设计用于该类智能生物应用提供了材料平台。自从 20 世纪 90 年代，第一例高分子-蛋白质键合物推向市场以来，靶向性高分子作为药物载体 [图 1(a)]，已有相当多的例子应用于临床研究和实际应用[1,2]，而且其范围亦已延伸到基因治疗非病毒载体，生物检测和生物分离等领域[3~5]。

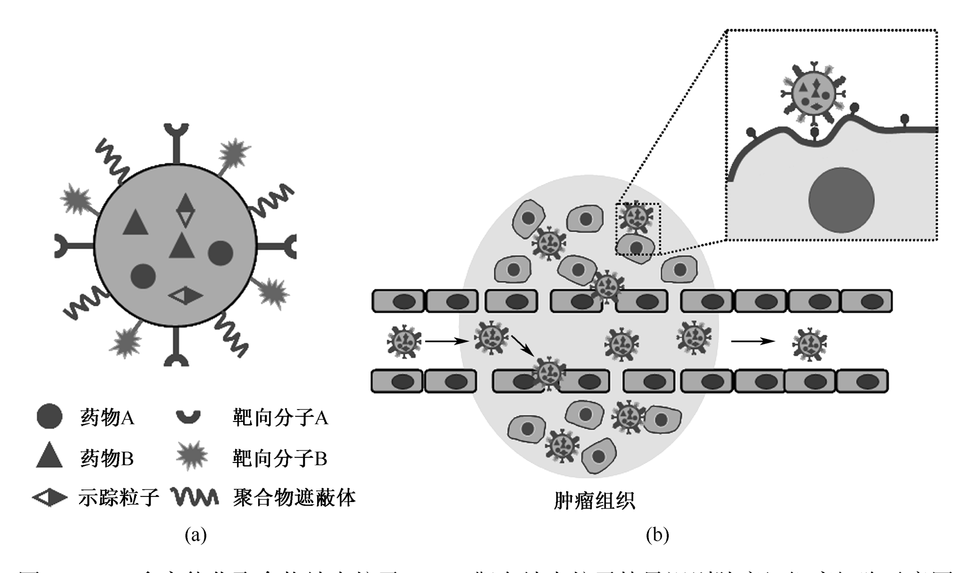


图 1 （a）多官能化聚合物纳米粒子；（b）靶向纳米粒子特异识别肿瘤组织癌细胞示意图

目前，最为常见的用于智能体系组成的高分子是聚乙二醇（PEG）。PEG 以

其出色的生物相容性和生物惰性，用做聚合物遮蔽体，不但可以使得一些疏水的抗癌药物的输送成为可能，而且可以减少体系与血液蛋白的非特异性结合，提高载体在血液中的循环时间，从而提高药效。因此，常用作基于通透性增强及停滞效应（EPR效应）被动靶向的纳米载药体系，应用于临床实验和应用[1,2,6]。然而，这种非特异性的被动靶向体系，避免不了存在较大的副作用，比如这种载药体系在进入人体后会被很多的组织器官捕获（其中主要是肺、肝和肾），并在这些拦截部位释放药效，伤害正常细胞。于是，主动靶向体系就被开发，旨在减少非特异性吸附，最大程度提高药物的利用率和减少副作用。主动靶向是通过在载体表面键接具有识别和结合细胞（例如癌细胞）表面特异过表达受体功能的靶向分子，使得载体的体内循环时，能够有效识别特定细胞，并释放担载的药物，杀死病变细胞（图1(b)）[7,8]。

单克隆抗体（monoclonal antibodies，mAbs）是最先使用的靶向分子。然而由于其较高的免疫原性，以及较大的分子量，限制了在载体表面的官能化密度，一定程度上限制了它的应用。因此，一些小分子抗体片段（antigen-binding fragments，Fab）——只含有具有识别功能的抗体重链而不含具有免疫原性的轻链——就被研究用做靶向分子。它相对于抗体能够更好地减少非特异性吸附，但同时，它也是相对不稳定的。Aptamers（Apt）是一类同样具有高度特异识别和结合的靶向分子。它可以通过体外选择扩增，获得规模化的生产，这是抗体靶向分子所不具备的。此外，它的高度选择结合，也常用于体外的目标分子的识别诊断，如利用受体和纳米金粒子-Apt的键合体系对血小板源性生长因子进行显色检验[9]。叶酸是另一种具有高度亲和能力的小分子维生素。由于叶酸受体在很多的癌细胞表面过表达，所以叶酸也被用做靶向分子，与聚合物纳米载药体系结合。然而，叶酸靶向的体系同样存在有缺陷，那就是叶酸受体不仅在癌细胞过表达，而且在正常的细胞中也有一定量的表达[7]。因此，设计和完善叶酸靶向的体系，使其具有更好的特异选择性，才能获得实际的应用。

除上述的几种靶向分子以外，还有诸如小分子多肽RGD，多糖，生物素（biotin）和亲和素（avidin），生长因子（EGF），转铁蛋白（Tf）等也已开发用于相应的靶向载药体系的基础或临床研究[7,8]。总而言之，高效、安全的靶向载药体系需要满足：①选择合适的靶向分子，能够特异识别癌细胞表面受体，将药物载体输送到病变部位；②在载体表面修饰合适密度的靶向分子。因为载体表面的官能化密度直接决定了细胞对载体粒子的（受体介导的）内吞与否，亦即决定了药物释放发生的位置是在细胞内还是在细胞外介质[8]；③体内较高的靶向效率，即尽可能减少非特异性吸附和在其他无病变组织和器官中的残留；④载体体内应用的安全性，包括代谢后产物的安全性评价；⑤药物的控制释放，即载体根据肿瘤间质或者细胞内微环境进行控制释放，要求载体材料具有环境响应性。

此外，由高分子和蛋白质、核苷酸等生物活性分子键合的体系还可用于体外亲和分离和检测[5,10]。由于存在靶向识别的生物活性分子，键合体系不但能够识别相应的目标分子，并且通过高分子链段的协同响应性（如温度，pH 响应），将目标分子从体系中分离，达到分离纯化或者检测的目的。如 Hoffman 等已开发了一系列基于这种原理的高分子-生物分子键合体系，并用于从底物中回收酶分子以及水相酶联免疫吸附检测等[5]。不同于体外生物检测，超顺磁氧化铁（MRI）和荧光量子点（QDs）以其优异的稳定性，灵敏度以及可操作性，近年来被广泛研究用于体内实时示踪成像和诊断[11~13]。然而单纯的无机纳米粒子在体内存在严重的毒性，而且其无规律的体内分布并不能用做示踪成像和诊断。通过表面修饰高分子材料解决了示踪粒子的体内稳定性，延长其在血液中的循环时间，并辅助其排泄出体外，降低毒性。因此，修饰上带有靶向分子的聚合物则可用于对体内特定细胞（比如肿瘤细胞）进行实时示踪检测和诊断，而且还可以通过识别不同的目标生物标记分子——比如癌细胞死亡的分子标记，对死亡的癌细胞进行示踪成像检测。这样，同时带有治疗性药物和示踪成像粒子的载体（如图1a 所示），不仅可以在靶向部位进行药物控制释放，还可以实时检测到细胞对药物的反应（死亡或者不死亡）[14]。

多价识别（multivalent recognition）在细胞的分子识别和信号传递上有着重要的作用。高分子材料多官能化的侧基或端基，在键接识别配体后，可特异识别相应的靶向细胞上的蛋白质复合体或多价受体，且其结合常数较单个配体-受体结合常数高出数个数量级。基于这种原理的高分子治疗学（polymer therapeutics），已将多价的高分子-配体键合物用做细菌毒素或者病毒的抑制剂[15,16]。如高分子量的线型聚丙烯酸 sialosides 衍生物（10^6 Da），能够高度亲和结合并有效阻断流感病毒对细胞的进攻[17]。另外一个例子，据 Shaunak 报道，环糊精硫酸酯（dextrin 2-sulfate）通过结合到 HIV 表面，能够有效阻断 HIV 的感染[18]。此外，这种多价的高分子还可以直接当作治疗性药物使用。因为免疫应答的开启往往需要细胞表面受体的交联，这样多价的高分子就可以通过多价结合使得细胞表面受体交联，从而开启细胞的免疫应答，产生相应的免疫反应（诱导 T 细胞分化和产生抗体）。这种通过诱导自身免疫应答达到治疗目的的多价高分子本身不具有任何细胞毒性，且在行使功能以后完全降解，是一种完全无毒的治疗性药物。然而并非是所有的多价高分子都能够有效引起免疫反应，它需要配体在聚合物上有一定规律的排列，且整个聚合物在溶液中的构象，应该有利于交联细胞表面受体[19]。开环易位聚合（ring-opening metathesis polymerization，ROMP）是一种制备这种具有可控结构多价高分子材料的有效方法。如 Gestwicki 和 Kiessling 通过 ROMP 制备了具有不同趋化的高分子材料，研究它们对细菌的诱导化学趋化[20]。Puffer 等则利用不同价位的多价高分子，研究对 B 细胞受体交

联的调节，使其产生不同的抗体，从而表现出免疫耐受或免疫性[21]。结果表明，在低价交联时，促进免疫耐受；而在高价交联时，则可以诱导基因表达，产生相应的抗体。因此，这种基于多价高分子对细胞信号调节的方法，有望用于自身免疫性疾病及其辅助治疗和疫苗的开发。

综上，靶向高分子作为智能药物载体已经获得了极大的开发和应用。然而我们离诺贝尔奖得主 Paul Ehrlich 所提出的“魔法子弹”（magic bullet）仍有很大的距离。所以设计更加智能的体系有赖于更进一步的对靶向分子的选择，生物微环境响应材料的设计和降低非特异性吸附方法的建立。随着纳米技术和生物技术的发展，靶向高分子的应用不再仅仅局限于药物控制释放，在生物标记分子的检测和生物分离方面也有了开发和应用。特别是多价高分子材料能够与细菌毒素、病毒高效结合并抑制其生物活性，以及调节细胞的免疫信号，在抗感染药物、自身免疫性疾病治疗和疫苗研制中的应用将更具挑战性。

参 考 文 献

[1] Duncan R. The dawning era of polymer therapeutics [J]. Nat Rev Drug Discov，2003，2 (5)：347～360

[2] Duncan R. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines [J]. Nat Rev Cancer，2006，6 (9)：688～701

[3] Brannon-Peppas L，Blanchette J O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy [J]. Adv Drug Deliver Rev，2004，56 (11)：1649～1659

[4] Ferrari M. Cancer nanotechnology：Opportunities and challenges [J]. Nat Rev Cancer，2005，5 (3)：161～171

[5] Hoffman A S. Bioconjugates of intelligent polymers and recognition proteins for use in diagnostics and affinity separations [J]. Clin Chem，2000，46 (9)：1478～1486

[6] Otsuka H，Nagasaki Y，Kataoka K. PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications [J]. Adv Drug Deliver Rev，2003，55 (3)：403～419

[7] Gu F X，Karnik R，Wang A Z，et al. Targeted nanoparticles for cancer therapy [J]. Nano Today，2007，(3)：14～21

[8] Peer D，Karp J M，Hong S，et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy [J]. Nat Nanotechnol，2007，2 (12)：751～760

[9] Huang C C，Huang Y F，Cao Z H，et al. Aptamer-modified gold nanoparticles for colorimetric determination of platelet-derived growth factors and their receptors [J]. Anal Chem，2005，77 (17)：5735～5741

[10] Hoffman A S，Stayton P S. Bioconjugates of smart polymers and proteins：Synthesis and applications [J]. Macromol Symp，2004，207：139～151

[11] Gupta A K，Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications [J]. Biomaterials，2005，26 (18)：3995～4021

[12] Medintz I L，Uyeda H T，Goldman E R，et al. Quantum dot bioconjugates for imaging，labelling and sensing [J]. Nat Mater，2005，4 (6)：435～446

[13] Michalet X，Pinaud F F，Bentolila L A，et al. Quantum dots for live cells，in vivo imaging，and diagnostics [J]. Science，2005，307 (5709)：538～544

[14] Sumer B，Gao J. Theranostic nanomedicine for cancer [J]. Nanomedicine，2008，3 (2)：137～140

[15] Haag R，Kratz F. Polymer therapeutics：Concepts and applications [J]. Angew Chem Int Edit.，2006，45 (8)：1198～1215

[16] Miura Y. Synthesis and biological application of glycopolymers [J]. J Polym Sci Pol Chem，2007，45 (22)：5031～5036

[17] Choi S K，Mammen M，Whitesides G M. Generation and in situ evaluation of libraries of poly (acrylic acid) presenting sialosides as side chains as polyvalent inhibitors of influenza-mediated hemagglutination [J]. J Am Chem Soc，1997，119 (18)：4103～4111

[18] Shaunak S，Gooderham N J，Edwards R J，et al. Infection by Hiv-1 blocked by binding of dextrin 2-sulfate to the cell-surface of activated human peripheral-blood mononuclear-cells and cultured T-cells [J]. Brit J Pharmacol. 1994，113 (1)：151～158

[19] Kiick K L. Polymer therapeutics [J]. Science，2007，317 (5842)：1182～1183

[20] Gestwicki J E，Kiessling L L. Inter-receptor communication through arrays of bacterial chemoreceptors [J]. Nature，2002，415 (6867)：81～84

[21] Puffer E B，Pontrello J K，Hollenbeck J J，et al. Activating B cell signaling with defined multivalent ligands [J]. Acs Chem Biol.，2007，2 (4)：252～262

撰稿人：陈学思　肖春生　田华雨　庄秀丽　景遐斌

中国科学院长春应用化学研究所，xschen@ciac.jl.cn

骨修复中的组织工程技术

Tissue Engineering Technology for Bone Repair

由于外伤、感染、肿瘤或先天缺陷导致的骨缺损，一直是临床医生经常面对的难题。人体骨组织本身虽然具有一定的再生和自修复能力，但只限于小面积的骨缺损，并随着年龄的增长、疾病及其他因素，这种功能会有所衰退，对于较大的骨缺损，单纯依靠骨组织自身的修复无法自然愈合，需要采用骨移植术进行治疗。目前，自体骨移植是公认的黄金标准，临床应用最多，但大量植骨时由于患者自体骨来源有限而不能满足需要，且异位取骨会造成二次损伤，给患者带来痛苦。常用的骨移植替代物有同种异体骨、异种骨、人工合成材料等。异体或异种骨存在免疫排斥和传播疾病的风险。人工合成材料则存在体内不可降解吸收和无生物活性等缺陷。尽管近年来，国内外学者采用多种材料进行了骨替代的研究，但目前尚无一种材料令人满意。20 世纪 90 年代，组织工程学的提出和发展为解决这一难题提供了一种理想的解决方案。骨组织工程技术通过取患者自体细胞，培养扩增后种植于生物材料支架内，于体外构建培养具有生物活性的人工骨骼，用于修复患者的病损骨骼，其效果可与自体骨移植相当。随着许多相关领域研究的不断深入，多学科的最新研究成果促进了骨组织工程研究的快速发展，组织工程化骨已处于组织工程化组织构建及修复缺损的前沿，成为最有希望进入临床应用的组织，具有广阔的发展前景和临床应用价值。

种子细胞、生物支架和生长因子是组织工程的关键技术。骨组织工程的种子细胞必须具备成骨潜能。成骨细胞是骨组织工程的最直接种子细胞，成骨细胞合成和分泌 I 型胶原，并在 I 型胶原上形成钙、磷结晶，完成骨基质的矿化过程，最后自身包埋在骨陷窝中，转变为骨细胞。但成骨细胞难以直接获得，需经其他细胞诱导分化而来，因而对成骨细胞的分离、培养、扩增和功能调控是骨组织工程研究的关键步骤。理想的骨组织工程种子细胞应具有以下几个特点：①取材容易，对机体的损伤小；②在体外培养中易定向分化为成骨细胞，有较强的传代繁殖力；③植入机体后能适应受区生理、病理、应力等环境并保持成骨活性。当前研究的骨种子细胞（易分化为成骨细胞）主要有以下几个来源：骨、骨外膜、骨髓和骨外组织，其中以骨髓为最优。因为骨髓基质细胞具有多向分化潜能，因此有必要选择最佳的培养条件来促进其增殖并定向分化为成骨细胞。可通过使用物理、化学和生物等多种手段来达到此目的，其中以骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）、转化生长因子-β（transforming growth factor β,

TGF-β）和成纤维细胞生长因子（febroblast growth factors，FGF）的作用最为显著和直接。也可将各种生长因子的基因转入骨髓基质细胞，使其稳定有效地表达，通过自分泌和旁分泌作用来达到同样的目的。

生物支架材料是骨组织工程和骨修复的另一关键因素之一，主要为细胞生长和骨组织形成提供三维空间环境。支架材料不仅影响细胞的生物学特性和培养效率，而且还决定移植后能否与受体很好结合。因此，生物支架材料（载体）的选择不仅应符合组织工程一般材料的要求，还必须具备以下的特点：①良好的组织相容性：维持骨种子细胞的形态和表型，并促进细胞的黏附和增殖，诱导骨组织形成；②良好的生物降解性：材料的降解速率必须与植入的种子细胞再生骨的速率相匹配；③具有三维立体多孔结构和一定的机械强度：支架可制备成至少达90% 孔性结构并具有一定的坚韧性，能在一定应力下维持原有的三维立体结构等；④可塑性好和易于加工成型；⑤良好的材料-细胞界面：有利于细胞黏附、增殖和激活细胞特异基因表达。目前，骨组织工程支架材料主要分两大类：一类是天然生物衍生材料，如天然骨（脱钙骨基质、冻干骨、重组异种骨）、珊瑚、藻酸钙凝胶、胶原等；另一类是人工合成材料，如生物陶瓷、聚乳酸（polylactic acid，PLA）、聚羟基乙酸（polyglycolicac acid，PGA）等。目前用于骨组织工程的人工合成支架材料有：①无机材料，如羟基磷灰石（HA）、磷酸三钙（tricalcium phosphate，TCP）、双相钙磷陶瓷（biphasic calcium phosphate，BCP）、生物活性玻璃陶瓷（bioactive glass ceramics，BGC）等；②可吸收高分子有机合成材料，如 PLA，PGA 及两者的共聚物（PLGA）等；③复合材料，尤其是无机-有机纳米复合材料，如 HA 与胶原（collagen）复合材料，HA 与 PLA 或 PLGA 复合材料等，是近几年发展起来的较有前途的一类新型可降解生物材料，通过两相复合，使材料的理化性能和成骨活性明显增强（见图 1）。

同时，生物支架材料还可担载骨组织工程和骨修复必需的生长因子。骨的修复是一个非常复杂的生物过程，多种细胞因子参与并调节骨和软骨生成过程，在这一过程中，细胞因子的序贯作用十分关键。众多成骨细胞体外培养模型和体内以及临床研究揭示这些生长因子在成骨细胞的增殖、分化、蛋白合成中发挥重要的调控作用。骨组织工程试图在体外和体内模拟骨修复与形成的自然过程，构建骨组织，就不能不研究与应用发挥重大生物学作用的生长因子。目前发现参与骨生长与修复的细胞因子包括 BMP、TGF-β、b-FGF、血小板衍生生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）、胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）等。人工合成生物材料除了可为细胞生长提供空间，还可作为药物载体，为这些生长因子在修复局部的缓慢依次释放提供可能。



图1 CT三维影像显示，采用自体骨髓基质细胞和HA/PLGA多孔支架构建的组织工程人工骨于移植后6个月可完整修复长为2cm的兔桡骨完全缺损

参 考 文 献

[1] Burg K J L，Porter S，Kellam J F. Biomaterial developments for bone tissue engineering. Biomaterials，2000，21：2347～2359

[2] Winn S R，Uludag H，Hollinger J O. Carriers systems for bone morphogenetic porteins. Clin. Orthop，1999，367S：95～106

[3] Shigeno Y，Ashton B A. Human bone-cell proliferation in vitro decreases with human donor age. J. Bone & Joint Surg，1995，77B：139～142

[4] Perry C R. Bone repair techniques，bone graft and bone graft substitutes. Clin. Orthop.，1999，360：71～86

[5] Zhu X D，Wen H B，Cui F Z. Microstructural featuers of non-union of human humeral shaft fracture. Journal of Structural Biology，1997，119：239～246

[6] Friedman C D，Costantino P D，Takagi S，Chow LC. BoneSourceTM hydroxyapatite cement：A novel biomaterial for craniofacial skeletal tissue engineering and reconstruction. J Biomed Mater Res，1998，43：428～432

[7] Gunatillake P A，Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. European Cells and Materials，2003，5：1～16

[8] Rizzi S C，Heath D J，Coombes A G，Bock N，Textor M，Downes S. Biodegradable polymer/hydroxyapatite composites：surface analysis and initial attachment of osteoblasts. J. Biomed. Mater. Res.，2001，55：475～486

[9] Wei G，Ma P. Structure and properties of nano-hydroxyapatite-polymer composite scaffolds for bone tissue engineering. Biomaterials，2004，25：4749～4757

[10] Hong Z K，Zhang P B，Liu A X，Chen L，Chen X S，Jing X B. Composites of poly (lactide-co-glycolide) and the surface modified carbonated hydroxyapatite nanoparticles. J Biomed Mater Res Part A，2007，81：515～522

撰稿人：章培标　陈学思　王　宇　崔立国　庄秀丽　景遐斌

中国科学院长春应用化学研究所，xschen@ciac.jl.cn

分析化学中的若干科学问题

Some Scientific Problems in Analytical Chemistry

分析化学是研究物质的组成和结构，确定物质在不同状态和演变过程中化学成分、含量和分布的量测科学，是化学科学的分支学科。反应与合成、分析与表征构成了化学科学的二大基础内容。从分析化学实现对物质化学成分的认知而言，必然要利用物质间和物质与各种力场间相互作用的原理、规律以及科学技术的最新成就，最大限度地获取所需信息和有关科学数据。因此，这就决定了它吸纳和应用所涉及的自然科学技术领域必然广泛。从对物质时空组成的性质和含量的要求而言，准确、灵敏、选择、通量、快速以至自动获取上述信息和数据是始终追求的核心目标。随着科技的发展和时代的进步，这种与时俱进的追求永无止境，解决的方法和技术也将层出不穷，因而成为分析化学发展永恒的原动力。而对于物质在极端状态下（超高温、超低温、强辐射、宇宙空间、外星、高速运动等）信息和数据的获取，又使分析化学（科学）进入新的境界。

随着生命科学成为21世纪的前沿学科，以生命及其相关活动中物质化学成分、结构为测定对象的生命分析化学成了分析化学发展的主要方向之一。由于生物分子在生命体中具有种类多、含量低、动态变化快、结构相似、信号弱，且未知成分多，其测定难度前所未有，分析化学面临严峻的挑战[1]。因此，揭示与解决生物分子测定中的科学问题也将为分析化学的发展提供新的途径与机遇。

1. 分子运动规律的发现与分析方法的创新

分子的分离与检测是分析方法研究的核心内容。分离是准确测定的基础，检测是分离的目的。电泳与色谱是生物分子分离方法的主要代表，其分离方法的建立则是得益于发现分子在电场和重（压）力场驱动下在各种介质及界面上的运动规律。利用分子在重（压）力场、介电场下与介质相互作用强弱的差异是实现分子有序分离的方法学理论基础。根据介质的不同，发明了凝胶电泳、等电聚焦电泳、毛细管电泳、正相色谱、反相色谱、离子交换色谱等。检测方法主要包括各种光谱分析法、电化学分析法、质谱法以及核磁共振法等，它们均是基于各种分子分别在电磁场（光子）、电场、磁场中的运动规律而建立起来的。上述这些方法也成为当代仪器分析的主要内容。

生物大分子的测定是当前分析化学研究的前沿，发现生物大分子在各种外场下的新的物理化学性质，建立新的外场分析检测方法将是分析化学发展中面临的

重大科学问题之一。此外，随着现代纳米技术与纳米材料的迅速发展，发现分子在微、纳孔道或界面的运动规律也将有助于诸如单分子分离、单分子高灵敏检测新方法的建立[2~4]。

2. 分子识别机理与生物分子传感的研究

分子识别是实现复杂体系分析过程中很重要的一环，是实现特异性化学分离的重要途径，有助于提高分析测定的准确性与分析速度。生物分子体系中存在着许多分子特异识别的现象，如酶与底物、抗原与抗体、核酸分子间、蛋白质-蛋白质、蛋白质-DNA等，然而由于生物分子的复杂性、多样性与动态变化，目前对生物分子间特异性识别的分子机制还知之甚少。对分子识别机理的了解将有助于分子识别材料的设计与制备。目前，蛋白质科学已经成为生命科学研究的核心领域之一，发展识别蛋白质的新型分子探针对生物传感、蛋白质芯片等多种分析方法具有重要意义。同时，也能为特异性的化学分离提供发展方向。

3. 分子能量传递的研究与分子信号检测

电子传递是氧化还原反应的重要特征，从而也为分子间的信号传递提供了可能。事实上，电子传递现象在生物体内大量存在，人类一刻也不能停止呼吸（氧气），就意味着一刻也没有停止电子传递。研究复杂分子间电子信号的有效传递方式，揭示信号通路的规律是解决分子检测中信号转导问题的重要方向。此外，荧光分子间的共振能量转移则是实现了分子间相互作用实时检测的重要途径。研究分子间能量传递的方式、大小与距离是构建新型分子信号探针的重要途径。

4. 分子复制机制与信号放大的研究

DNA是目前唯一能实现体外自我复制的一类生物分子。体外聚合酶链扩增技术（PCR）的发明使DNA实现了一百万倍的复制，为整个分子生物学的研究提供极其重要的技术基础。然而，对于其他的生物分子还没有发现类似的体外复制放大方法，使得目前对生物体内某些含量极低的生物分子（如功能蛋白质、酶等）的分析仍然面临着巨大的困难。揭示生物体内分子的合成机制，建立可控、有序的体外生物分子合成方法将为建立高灵敏的分析体系打开大门。

5. 分子有序自组装的机制与分析功能材料的制备

生物体复杂功能的实现与生物分子的自组装功能密不可分。从细胞的双分子膜结构到细胞膜蛋白的精确定位，从DNA的复制到蛋白质的表达，细胞作为生命体最基本的单元却完成了极其复杂的分子有序自组装的过程，为完成其复杂的生物功能提供了物质基础。如何实现分子的有序自组装对于设计与制备高效的功能材料、分子器件极为重要，例如生物传感层中的蛋白质定向固定、色谱填料的高度有序排列以及分子间信号的高效传递等都与上述问题的解决紧密相关。

分析化学既是有关分子检测的一门科学，又为科学发现提供了强有力的科学工具。毛细管电泳技术的建立与四色荧光试剂的发明，成就了人类基因组测序计

划的提前完成[5]；电喷雾质谱技术与激光辅助表面解吸技术的建立则开启了蛋白质组学研究领域的大门。因此，研究与解决分析化学中面临的科学问题，创造测量物质世界中化学分子的新方法与新技术，必将为科学研究的发展提供崭新的舞台与机遇。

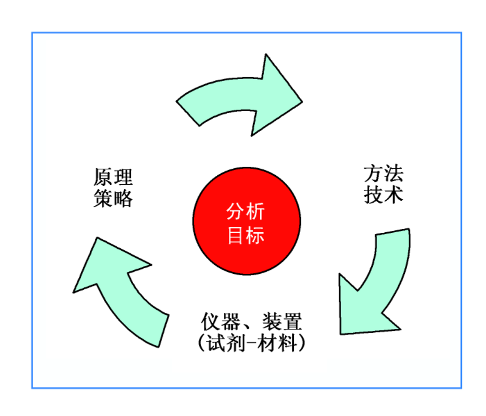


图1　分析化学的方法、仪器与试剂及分析策略的关系

参考文献

[1] 梁文平，庄乾坤. 分析化学的明天. 北京：科学出版社，2003

[2] Laurence Ted A, Shimon Weiss. How to detect weak pairs. Science, 2003 (299): 667

[3] Dirk Janasek, Joachim Franzke, Andreas Manzl. Scaling and the design of miniaturized chemical-analysis systems. Nature, 2006 (442): 374

[4] Andrew J deMello. Control and detection of chemical reactions in microfluidic systems. Nature, 2006 (442): 394

[5] Dovichi N J, Zhang J. How capillary electrophoresis sequenced the human genome. Angew. Chem. Int. Ed., 2000, 39, 4463～4468

撰稿人：许丹科　陈洪渊
南京大学化学化工学院，hychen@nju.edu.cn

实时动态检测细胞内多分子相互作用的荧光共振能量转移体系的建立

FRET Systems for Multiple Protein-Protein Interactions in Cells

荧光共振能量转移（FRET）技术自20世纪40年代末提出和90年代中期绿色荧光蛋白的出现以来已成功应用于化学和生物化学研究中，适用于单个生物大分子至细胞在内的各类不同系统，不仅为大分子的微观测距打造了一把高精度的“纳米尺”，且已发展成为目前研究蛋白质相互作用定性定量检测的较为成熟方法之一。因其高灵敏度、高分辨率、在体无损成像等独特优点，在动态反映细胞内蛋白质构象变化与相互作用时空信息研究中拥有不可取代的地位。

在细胞的生命活动中，蛋白质之间存在精密复杂的相互作用，其动态相互作用制衡并构成信号通路，对其全面的研究是揭示复杂生命活动奥秘的前提。国家中长期科学和技术发展规划纲要中指出：对蛋白质复杂多样的结构功能、相互作用和动态变化的深入研究，将在分子、细胞和生物体等多个层次上全面揭示生命现象的本质，是后基因组时代的主要任务。同时蛋白质组学的发展指出蛋白质在细胞中的相互作用常常不是一对一式，研究细胞内多种蛋白质以及生物分子之间的动态相互作用，对于全面揭示生命现象的本质、促进生物医药科学和相关产业的发展具有重大意义，因此细胞内蛋白质以及生物大分子间的相互作用及其作用网络研究引起了科学家的高度重视。

目前荧光共振能量转移技术多用于一对一的分子相互作用体系研究，而细胞内几乎每个生物学功能过程的实现常常涉及两个以上的蛋白质以及生物分子间相互作用的组合，并形成复杂精密的作用网络，可以说传统的基于双色单D-A对的FRET技术难以准确描述细胞内蛋白质分子之间相互作用关系，因此如何检测细胞内多分子间的动态相互作用是当今分子生物学研究面临的一个难题。实时动态检测细胞内多分子相互作用的荧光共振能量转移体系的建立对于揭示细胞内复杂的动态相互作用和信号传导通路具有举足轻重的作用，可极大促进分子生物学的发展。

近几年发展起来适用于三分子相互作用体系研究的三色荧光级联FRET技术，可揭示分子作用过程中两两相互作用的关系，例如：研究体系中可获得AB相互作用是否促进、抑制或无贡献于BC相互作用的信息。三色荧光级联FRET技术的成功对细胞内多分子相互作用网络研究提供了可能[1~6]。近期亦有研究小

组将两组不同 FRET 对标记于同一细胞内，实现细胞内不同位置同时定量荧光比率成像研究[7]，跨出了荧光共振能量转移技术应用于生物学过程中同时监测多分子相互作用的相对动力学和动态关系研究重要的一步。发展细胞内多标记无干扰可同时荧光成像的 FRET 对和（或）多色级联 FRET 探针的荧光共振能量转移体系（图 1），则有望实现实时动态监测生物学过程中多分子相互作用和动态相互作用制衡关系，解读生命过程中调控网络和信号传导通路。但目前尚缺乏可用于互不干扰荧光成像和多色荧光级联的 FRET 对以及其相关的解读多分子相互作用的时空特性和相互制衡的分析技术系统。

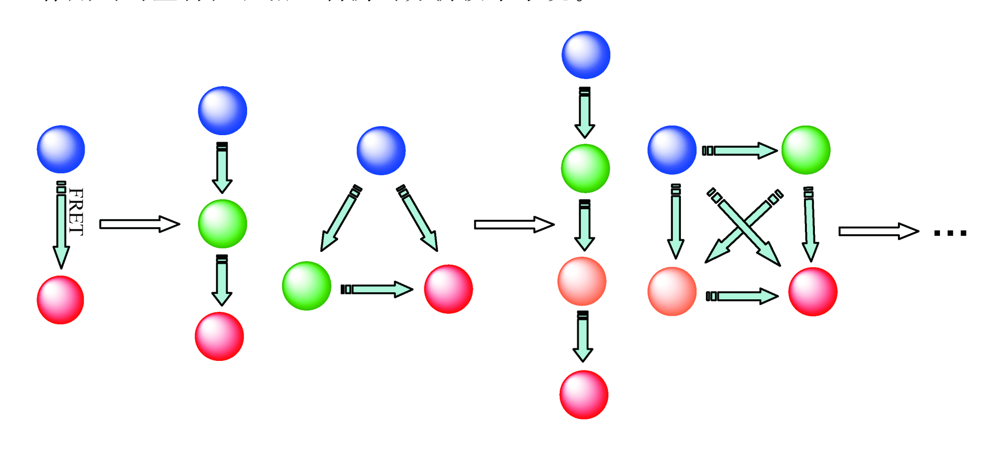


图 1　多色级联荧光共振能量转移体系

实时动态检测细胞内多分子相互作用的荧光共振能量转移体系的建立，目前尚处于探索阶段，需要解决的问题有：①新型具备生物相容性的高荧光量子产率和高荧光转移效率的小分子 FRET 对和荧光蛋白变异体的开发。现有的荧光蛋白存在体积较大的问题，进行细胞内多个生物分子多标记时，势必对其生物分子本身构象存在较大的影响，从而易造成对生物学过程中相互作用的错误解读；②互不干扰荧光成像及测定和多色荧光级联 FRET 体系的构建；③避免荧光漂白和荧光串扰问题。多标记细胞中多分子相互作用的相对动力学速率及其制衡作用关系的获得，则需保证同一体系中多对 FRET 对的荧光漂白速率相同，且其荧光信号互不干扰；④减少和排除非特异信号和提高对极低水平信号的检测。多级荧光级联的 FRET 体系由于荧光信号通过多级能量转移，步步衰减，则如何避免和减少非特异信号获得低水平信号尤为重要；⑤多通道荧光成像和多色荧光级联 FRET 分析系统的建立。因此该体系的成功构建依赖于新型 FRET 对的开发和新方法、新技术的引入。

实时动态检测细胞内多分子相互作用的荧光共振能量转移体系的建立，可实现同一时间直接观测多种分子在细胞内的相互作用及其作用制衡关系，挖掘出更

丰富的生物学信息，相信其对蛋白质组学、基因组学、信号传导和调控网络等领域的发展将具有巨大的推动作用。

参 考 文 献

[1] Kitano M, Nakaya M, Nakamura T, Nagata S, Matsuda M. Imaging of Rab5 activity identifies essential regulators for phagosome maturation. Nature, 2008, 453: 241～245

[2] Roy R, Hohng S, Ha T. A practical guide to single-molecule FRET. Nat. Methods, 2008, 5: 507～516

[3] Galperin E, Verkhusha V V, Sorkin A. Three-chromophore FRET microscopy to analyze multiprotein interactions in living cells. Nat. Methods, 2004, 1: 209～217

[4] Watrob H M, Pan C P, Barkley M D. Two-step FRET as a structural tool. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125: 7336～7343

[5] Ohya Y, Yabuki K, Hashimoto M, Nakajima A, Ouchi T. Multistep fluorescence resonance energy transfer in sequential chromophore array constructed on oligo-DNA assemblies. Bioconjug. Chem., 2003, 14: 1057～1066

[6] Liu J, Lu Y. FRET study of a trifluorophore-labeled DNAzyme. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124: 15208～15216

[7] Ai H W, Hazelwood K L, Davidson M W, Campbell R E. Fluorescent protein FRET pairs for ratiometric imaging of dual biosensors. Nat. Methods, 2008, 5: 401～403

撰稿人：李爱芳　江云宝

厦门大学化学化工学院，ybjiang@xmu.edu.cn

获取蛋白质的结构与功能信息的新方法

Development of New Methods for Acquiring the Information on Structure and Function of Proteins

蛋白质的结构与功能紧密相关。蛋白质的局部错误折叠即可引起三维空间结构的异常，导致其正常生物功能的丧失，从而引发与蛋白质错误折叠有关的疾病。现已发现疯牛病、老年性痴呆症、白内障、家族性高胆固醇症等均属“折叠病”，或称“构象病”[1]。因此，发展蛋白质的区域结构分析与研究方法（诸如局部信息的获取、折叠或局部构象变化研究等），将有助于在分子水平上认识生命的本质和疾病发生的机理。这不仅具有重要的科学意义，而且在医学和生物工程领域中具有极大的应用价值。目前，适用于此类研究的主要实验技术包括 X 射线晶体学、多维核磁共振和荧光光谱学。其中，X 射线晶体学是最早的一种能在原子/分子水平上研究蛋白质三维空间结构的实验方法。但它需要制备优良的晶体，不适于研究溶液中的蛋白质。现代核磁共振技术弥补了 X 射线晶体学之不足，可对水溶液中的蛋白质及其基团的变动进行分析与监测，从而能获得蛋白质在生理条件下的三维结构。然而，核磁共振技术的弱点是难于测定非常大的分子的三维结构。除此之外，荧光光谱法因具有简便性、高灵敏度和高时空分辨能力，也已成为有效的研究蛋白质区域结构与功能的手段之一[2~5]。该技术的实验方法是，在蛋白质的特定部位引入“报告基团”——荧光探针，通过探测蛋白质在变性、折叠或解折叠过程中所伴随的光学信号的改变，进而揭示出待分析部位的构象或结构变化，为蛋白质的区域结构与功能关系的研究提供重要信息，如图 1 示出了利用荧光探针对 β-乳球蛋白的 N-末端标记与区域结构分析[3]。

然而，正如人们一致公认，以及在实际中所遇到的情形一样，由于蛋白质分子可同时含有多种性能相近的反应基团，所以，如何将荧光探针引至特定的部位、实现定位标记，便成为此类研究能否成功开展之关键[4,5]。事实上，这一问题已成为蛋白质的结构与功能关系研究的重要前沿课题。

另一方面，适用于蛋白质定位标记与区域结构分析且性能优良的小分子荧光探针也相对比较匮乏。我们知道，荧光探针通常由光学基团（信号响应单元）和标记基团两部分组成，并通过适当的桥联键将二者连接在一起。其中，标记单元决定对不同客体的选择性，而信号响应单元则起着将信息转变为光信号的作用。因此，在进行分子设计时不仅要考虑标记单元对目标物质的反应选择性，使之尽

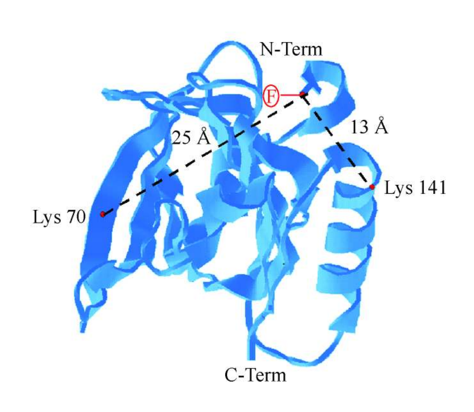


图 1 β-乳球蛋白 N-末端区域的结构表征[3]

可能的高，而且还必须考虑信号响应单元的特性，使目标分子尽可能大地改变其光学响应，以获得高的灵敏度[5]。迄今，人们借助光物理过程扰动原理、分子识别、主-客体超分子作用以及空间体积匹配等因素，设计并发展了一系列的性能优良的荧光探针[6,7]。然而，蛋白质的定位标记与区域结构分析研究对探针则有着特殊的要求，并应具有如下特性[5]：①与蛋白质的内源光学基团（如色氨酸，酪氨酸）具有不同的荧光性质；②探针的光信号强，且其变化只对一种或较少的环境因素（如 pH，温度或极性）敏感；③标记反应选择性高，条件温和；④标记后不引起或很少导致蛋白质的活性改变，且标记产物易于纯化和稳定等。不难理解，能够适用于此目的的荧光探针则是屈指可数的[8~10]。因此，发展性能优良的荧光探针和简便的定位标记技术，则是构筑蛋白质的区域结构分析方法、进而获取蛋白质的结构与功能信息的一条有效途径。

目前，该领域的研究目标可能主要集中在以下几方面：设计与合成对环境因素（如极性、黏度等）敏感、并含有活泼标记基团的性能优良的小分子光学探针；借助高选择性的有机反应，研究与发展专属性好、温和且简便的定位修饰与标记技术；利用定位标记的位点确定性，并联用各种荧光检测技术，构建蛋白质的区域结构信息获取新方法、新技术，从而推动蛋白质的区域结构特性及其与功能的关系研究向纵深发展。

参 考 文 献

[1] Wickner S，Maurizi M R，Gottesman S. Science，1999，286：1888～1893

[2] Sundd M，Robertson A D. Nature Struct. Biol.，2002，9：500～501

[3] Dong S Y，Zhao Z W，Ma H M. Proteome Res J，2006，5：26～31

[4] Heyduk T. Curr. Opin. Biotechnol.，2002，13：292～296

[5] 马会民. 生物大分子的定位光学标记与区域结构分析//汪尔康. 生命分析化学. 北京：

科学出版社，2006：974～995
[6] Valeur B，Leray I. Coord. Chem. Rev.，2000，205：3～40
[7] Li X H，Zhang G X，Ma H M，Zhang D Q，Li J，Zhu D B，Am J. Chem. Soc.，2004，126：11543～11548
[8] Duan X J，Zhao Z，Ye J P，Ma H M，Xia A D，Yang G Q，Wang C C. Angew. Chem. Int. Ed.，2004，43：4216～4219
[9] Scognamiglio V，Scire A，Aurilia V，Staiano M，Crescenzo R，Palmucci C，Bertoli E，Rossi M，Tanfani F，D 'Auria S. Proteome Res J.，2007，6：4119～4126
[10] Wang S J，Wang X C，Shi W，Wang K，Ma H M. Biochim. Biophys. Acta，2008，1784：415～422

撰稿人：马会民
中国科学院化学研究所，mahm@iccas.ac.cn

可以直接给出分子结构的高分辨成像技术

High Resolution Imaging Technique Which Can Provide Directly Molecular Structure

科学家长期利用成像技术了解肉眼无法看到的东西从而促进了科学的发展。从 16 世纪起便在使用的显微镜，目前已经发展到可以在表面、溶液中甚至活细胞中检测、示踪、操纵单个分子。尽管如此，目前人们对成像的需求已不仅仅满足于普通的成像方式。一些科学领域（如生命科学）发展的前沿对在时间和空间上阐明分子结构、化学组成以及反应过程中的相互作用提出了需求，这些领域的突破性发展依赖于提出创新的成像技术。

在过去几十年间，生命科学的主要目标是寻找特定的基因或蛋白质，从而在分子水平上根据个别的基因或蛋白质行为来解释生命活动。随着生命科学的发展，人们逐渐认识到过去得到的图景过于简单，生命实际上是一个由成千上万种基因、蛋白质和其他化学分子相互作用构成的复杂系统。要理解这一复杂体系的活动，就需要一种手段，能够直接给出组成这一生命体系的整体或某一特定区域（如大脑）中每个组成分子的结构、空间位置、变化以及相互作用的图像（图 1）。例如，当我们的大脑在思考问题时，每个相关部位的分子是如何变化的？当大脑开始指挥肢体运动时，信息分子是如何快速、准确传递这一指令的？如果这一切在分子水平上的变化都能够通过高速成像技术清晰地记录下来，对于理解复杂生命系统的活动将会十分重要。这些问题的解决都依赖于从时间和空间显示分子结构和化学组成的技术，即化学成像技术的发展。

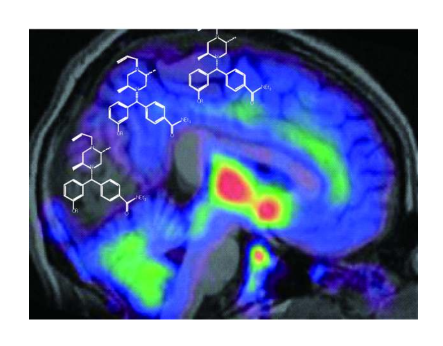


图 1　大脑的化学成像示意图

也正是由于人们对于探索这一生命现象的需求，能够直接给出分子结构的高分辨、超快速的化学成像技术逐渐成为了分析仪器研究的热点。科学家和工程师们不断地利用最新发展的科学技术来实现化学成像。那么，有哪些潜在的和正在研究的技术有可能实现这一目标呢？

从文献上看，核磁共振成像是到达这一目标的首选方法。核磁共振成像目前主要是根据定位氢核在体系中三维空间的位置来进行的。人脑在思维过程中某一部位分子结构的变化会反映在氢原子相对位置的变化上，因此，利用核磁共振成像技术可以确定人脑思维过程中的分子活动区域。随着核磁共振成像技术分辨率的不断提高，活动区域的清晰度会不断增加。当分辨率高于分子尺寸时，我们就可以观察到立体的分子内部结构的图像。IBM 公司的科学家宣布他们在分子结构的磁共振成像方面获得突破，使分辨率达到纳米级，并期望在不远的将来实现分子中原子的三维成像观察。虽然核磁共振的灵敏度是否能够达到单原子探测的程度还值得深入研究，但这一成果可看作是朝着这一方向的显著进步[1]。

捕捉信息分子在生命体系中运动的轨迹，还有赖于高灵敏度和超高速单分子摄像技术的突破。从目前的发展看，荧光单分子检测技术由于有极高的灵敏度，又能和超快摄像技术相配合，正在扮演着越来越重要的角色。完整地记录一个蛋白质分子在细胞中从表达产生到最终迁移定位于特定的位置上，这一过程已经在实验室实现[2]。但是，荧光分子深层次穿透的能力不强，限制了它的活体成像能力。此外，许多生命过程相关的重要信息分子，其本身是没有自发荧光的。非荧光的光谱技术如红外成像技术能够用于这类非荧光分子的成像，但缺少足够的分辨率和灵敏度。因此，要实现这一目标还有很长的路要走。

波长比可见光短得多的射线可以提供高分辨的化学结构和组成信息，因而可提供长距离规模的原子位置的成像。例如，X 射线比可见光具有更强的穿透能力，有望提供样品中所有原子的种类及所处的环境，以及对于几乎所有样品种类获得内部深层分子和原子结构的像。但是由电子透镜导致的相差限制了电子束的质量，从而限制了其空间分辨率及分析能力。发展高质量、短脉冲的电子束，将进一步拓宽电子显微镜的应用领域。如采用相差校正的电子显微镜技术，可以获得原子尺度的化学组成[3]。

采用扫描隧道显微技术结合结构图像计算，可以实现对单分子结构的高分辨表征；而原子力显微镜在分子三维结构表征方面也有较强的实力。这些方法在了解表面化学中非常有用，包括表面单个原子的亲电性、原子或分子在表面或近表面的组织、原子或分子组合的电子特性。发展化学选择性的近场探针成像方法在阐明样品的不同组成和起始方面起着关键的作用。近场显微镜应用的一个很好的例子是利用扫描隧道显微镜获得半导体表面的化学键信息，但这一能力在生物领域和其他应用领域还未充分发挥作用[4]。

质谱成像技术也是近年来发展很快的一种分子成像的新技术，它的主要优点是成像对象不局限于物质种类，也不需要特殊的标记和免疫反应过程，有更好的通用性。通过激光束、电子束、粒子束等扫描使分子离子化并被质谱所检测，然后将每个信息点显像组成分子的图像，不仅能够给出每个点上分子的结构，且具有很高的灵敏度。它的主要缺点是无法实现无损的成像分析以及目前还不能提供足够高的分辨率[5]。

除上述技术外，传统的成像技术也有可能实现分子结构的高分辨成像。例如，核医学成像技术虽然是一个传统的成像技术，但最近的脑受体显像研究表明，这种方法能够显示生理、病理变化的信息，且可以定量测定受体的数目和密度。正电子发射的断层扫描技术是一种先进的医学影像技术，是目前唯一的用解剖形态方式进行功能、代谢和受体显像的技术，具有无创伤性的特点。它应用组成人体主要元素的短命核素如^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F等正电子核素为示踪剂，不仅可快速获得多层面断层影像、三维定量结果以及三维全身扫描，而且还可以从分子水平动态观察到代谢物在人体内的生理生化变化，用以研究人体生理、生化、化学递质、受体乃至基因改变。但是，这一技术的分辨率目前还达不到单分子的水平。

虽然上述多种成像的方法都接近了直接给出分子结构的目标，但是，目前还没有一种方法能够真正使这一目标完全实现。主要是三个问题没有一种同时解决的方案：一是成像装置的分辨率要达到原子的三维立体结构观察的水平；二是检测器的灵敏度要达到不需要任何标记就能满足单分子检测的要求；三是能够对分子的超快速运动过程的轨迹进行高速摄像。这些问题的解决有赖于高分辨、超快速物理探测技术的进步和单分子化学检测原理的发展。

参考文献

[1] Mamin H J, Poggio M, Degen C L, Rugar D. Nat. Nanotechnol., 2007, 2: 301
[2] Yu J, Xiao J, Ren X J, Lao K Q, Xie X S. Science, 2006, 311: 1600
[3] Muller D A, Kourkoutis L F, Murfitt M, Song J H, Hwang H Y, Silcox J, Dellby N, Krivanek O L. Science, 2008, 319: 1073
[4] Repp J, Meyer G, Paavilainen S, Olsson F E, Persson M. Science, 2006, 312: 1196
[5] Ifa D R, Manicke N E, Dill A L, Cooks R G. Science, 2008, 321: 805

撰稿人： 张新荣　张四纯
清华大学分析中心，xrzhang@chem.tsinghua.edu.cn

自由基动态原位检测与调控细胞功能研究

Detection of Free Radicals *in vivo* and Their Regulation to Cell Functions

随着生命科学前沿领域的不断推进，生命现象中的自由基研究已引起化学、生物、医学等领域的科学家的关注。一方面，胞外多种刺激信号均以细胞内活性氧自由基（ROS）作为第二信使，通过与膜上相应的受体分子结合，引起细胞内自由基水平增高，它通过改变氧化还原状态，调节信号转导通路中从细胞膜到细胞核不同水平多种信号转导分子的活性，激活 JNK、P38、ERK 等相关的信号通路，参与生理情况下细胞正常的增殖、分化和凋亡的调控，完成其信使分子的功能（图 1）[1]。另一方面，当生物处于长时间的氧化胁迫条件下，过量自由基的产生并积累则会诱导一系列有害的细胞信号转导，导致各类生物大分子特别是 DNA 的损伤，产生 DNA 断裂、碱基互换、姐妹染色体交换、DNA 加合物形成、线粒体基因突变等一系列生物学后果，导致细胞癌变。自由基诱导的 DNA 氧化性损伤的主要方面是碱基结构的损伤：根据自由基与 DNA 碱基的反应，大约能产生 20 多种不同的碱基加合物。·OH 作为结构最简单、氧化性最强的自由基，与组成 DNA 链的 4 种碱基反应活性最高。其中线粒体 DNA（mtDNA）突变和人类肿瘤形成与发展之间密切相关。mtDNA 的突变率很高，而且很难得到修复，当这些发生在编码序列的 mtDNA 突变不断积累时，将产生异常的 RNA 及蛋白质产物（与氧化还原有关的一些酶类）。这些功能异常的酶又反作用于细胞内的氧化还原过程，激活一系列导致自由基升高的反应，继而引发更多的突变，造成自由基的大量产生及 ATP 水平下降，与 mtDNA 突变之间形成了恶性循环，促进了肿瘤的发生与发展[2]。日本筑波大学的 Hayashi 研究小组发现高转移的肿瘤细胞 mtDNA 发生了突变，产生的自由基能够调控肿瘤细胞的转移[3]。从目前研究结果揭示的证据表明，几乎所有致癌因素在启动或促进细胞癌变过程中都会产生大量的包括活性氧在内的多种形式的自由基。因此，研究自由基对细胞功能的调控作用，对认识生命过程及剖析重大疾病发生机制具有重要意义。

但目前的问题是：由于自由基自身的高活性、短寿命、低浓度，使自由基的动态、原位检测方法一直难以建立，至今人们尚无法直接动态观测到某些器官中自由基的产生，对它们的生成机制、生理作用及其动态损伤生物机体的过程都缺乏足够的认识和充分的实验证据。另外，自由基对细胞功能的调控完全有可能因

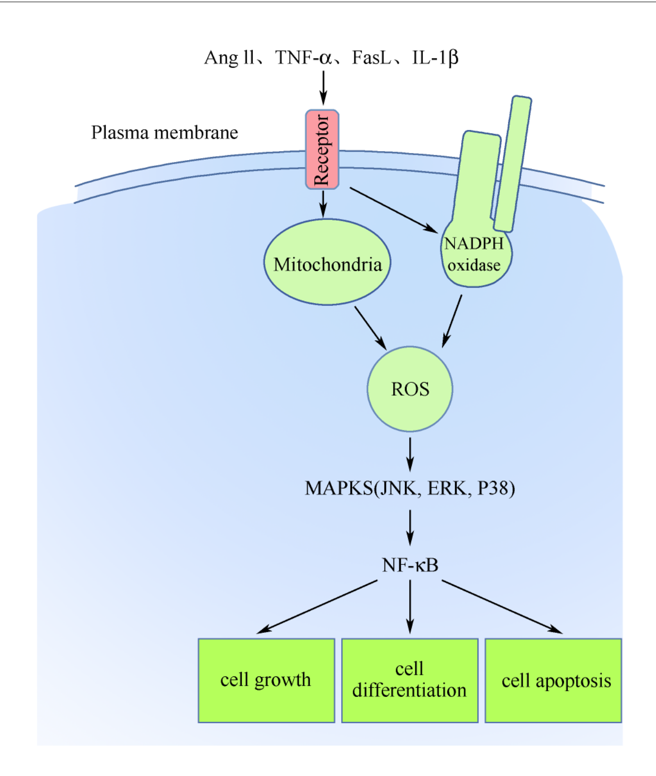


图 1　自由基的产生及对细胞功能的调控

为自由基的种类不同、水平不同、自由基相互转化平衡的破坏而影响到细胞内信号转导途径的改变。目前自由基对细胞功能调控研究还仅仅停留在静态、宏观及统计学基础上，很多疾病机理的探讨仍缺乏分子水平上自由基的产生、变化与生物体的防御、损伤之间的基本关系，以至于在临床上直接影响和限制了许多疾病的有效治疗。

自由基的检测与定量，对于化学体系来讲，由于自由基的浓度可控，种类比较单一，目前已经建立了一些检测方法。主要有电子自旋共振法（ESR）[4]或电子顺磁共振法（EPR）、高效液相色谱法（HPLC）、化学发光法、分光光度法、荧光法[5]、电化学方法等。其中 ESR 是目前测定自由基比较可靠有效的方法。对于生物体系中自由基的检测，目前也有两类主要的方法：①利用试剂捕获自由基，然后检测捕获后的分子，主要是利用 ESR 法；②通过检测各种生物大分子氧化损伤后的标志性产物，推测整体氧化水平。但这两类方法都存在致命缺陷：用 ESR 检测生物样品中的自由基可行性较小。其一，生物样品中含有大量的水分，导致 ESR 检测的灵敏度不高；其二，ESR 检测需要较高浓度的捕获剂，限制了它在生物活体内的使用；其三，ESR 的选择性低，用于活体检测时很难解

释捕获到的是哪种自由基，而且最重要的一点是给出ESR信号的产物会迅速被酶代谢或被一些还原剂如抗坏血酸、还原型谷胱甘肽还原，导致生物体系中ESR信号不稳，随时间迅速下降。对于检测标志性氧化产物的方法，无法给出特定自由基的量。

荧光法灵敏度高，选择性好，用于自由基的测定也具有明显的优势。随着激光扫描共聚焦显微镜技术和计算机应用软件的开发利用，不仅可作原位实时动态检测，具有实验过程快速，样品处理简便，得到数据全面等优点，还能显示单个细胞的荧光强度变化，将检测提高到单细胞水平。目前，在此领域中的研究也取得了一定的进展，例如，Chang基于非氧化机理设计并合成了检测 H_2O_2 的荧光探针，并且进一步研究了 H_2O_2 参与的细胞内的信号转导[6]。我国科学家在此领域也做出了一些贡献[7~9]。

如果能解决自由基的高选择性、高灵敏度的动态原位检测问题，就有可能真正做到从分子水平上研究自由基对细胞功能的调控。要解决这些问题必需建立多水平、多参数的细胞内各种自由基的分析新方法，对细胞内几种重要自由基实现同时、高选择性、高灵敏度的测定，使之能够给出细胞内某一时刻各种自由基的量、种类及相互转化关系的实验数据。通过这个平台，从分子水平上，利用可控操作研究自由基的量、种类及相互转化关系与细胞功能的关系。

参 考 文 献

[1] Masuko U F. Sci. STKE，2006：349

[2] Taylor R W，Turnbull D M. Nat. Rev. Genet.，2005，6：389

[3] Ishikawa K，Takenaga K，Akimoto M，Koshikawa N，Yamaguchi A，Imanishi H，Nakada K，Honma Y，Hayashi1 J I. Science，2008，320：661

[4] Kylie S Y，Malcolm R N，Gary M H. Biol. Chem，2002，6：313

[5] Chang M Y，Pralle A，Isacoff E Y，Chang C J J. Am. Chem. Soc.，2004，126：15392

[6] Miller E W，Tulyanthan O，Isacoff E Y，Chang C J. Nat. Chem. Biol.，2007，3 (5)：263

[7] Xu K H，Liu X，Tang B，Yang G W，Yang Y，An L G. Chem. Eur. J，2007，13：1411

[8] Xu K H，Liu X，Tang B. Chem BioChem.，2007，8：453

[9] Tang B，Zhang N，Chen Z Z，Xu K H，Zhuo L H，An L G，Yang G W. Chem. Eur J，2008，14 (2)：522

撰稿人：唐　波

山东师范大学化学化工与材料科学院，tangbo@sdu.edu.cn

卤键在化学和生物分子识别中真的很重要吗

Is Halogen-Bonding Really Important in Chemical and Biological Molecular Recognition

在化学的或生物的分子识别过程中，无论自然的或人工合成的受体对分析物（或称之为配体、底物等）的识别作用大都依赖于弱的相互作用。如果说共价键和离子键等强的化学键构筑了化学的大厦，那么分子间的弱相互作用将把化学大厦，乃至整个有生命的和无生命的世界装点得千姿百态、丰富多彩。因此，分子间的弱相互作用力在一定程度上显得更为重要。弱相互作用力的表现形式丰富多样，除了传统的芳香环之间的 π-π 堆积和典型的或非典型的氢键作用、离子-偶极或配位键、阳离子-π 相互作用和范德华力等以外，近年来，卤键从大量的实验现象中被“捋”出来。这一姗姗迟显的弱相互作用力必定引起人们对许多化学的和生物的相互作用过程的重新思考。

电荷转移相互作用是一种典型的分子间弱作用力。卤素原子和电负性元素的原子可以形成配合物的现象在 150 多年前已见于文献，当时及后来的一段时间叫做加合物，如 $Br_2 \cdot NH_3$ 或 $I_2 \cdot NH_3$ 加合物等。在溶液中，碘分子与苯以及苯的衍生物等可以形成 1∶1 型的配合物。Mulliken 时代的科学家，系统研究了这类现象，并提出电荷转移配合物的系统概念[1, 2]。后来人们利用单晶 X 射线衍射技术确定了大量电荷转移配合物晶体中电子受体原子与电子供体原子之间的距离和键角等参数，确定了空间结构[3, 4]。但是卤素原子作为（σ）电子受体的特殊性一直没有引起人们足够的关注。不仅在固态和气相中，而且在溶液中，卤素分子或卤代化合物与具有电负性元素的化合物都可以形成电荷转移配合物，后来的研究表明，这种现象与氢键一样具有普遍性和特殊性，因此可以称之为卤键[5]。

卤键（halogen-bonding，XB）指存在于卤素原子（路易斯酸，缺电子组分）和具有孤对电子的原子或 π-电子（路易斯碱，富电子组分）之间的弱的非共价相互作用，在作用方式上与氢键相似，可表达如下：

$$\mathrm{D \cdots X—Y} \tag{1}$$

式中 X 为 Cl，Br 或 I，电子受体位点，是卤键的供体；Y 是碳、氮、卤素等元素；D 为路易斯碱（如 N，O，S，Se，P，As 或羰基、π-电子体系、卤或类卤阴离子等），电子供体位点，是卤键的受体。当 D 为卤素时，X⋯X—Y 之间的作用叫做卤-卤（halogen-halogen，Hal-Hal）相互作用。在氢键作用模式中，作为

电子受体的氢原子，原子半径小，电荷密度低，总是吸引电子或电荷。而在卤键作用模式中，作为电子受体的卤素原子，原子半径大，电荷密度高。沿着X—Y轴向方向，在X原子的外围中心形成一个缺电的σ-穴（σ-hole），吸引电荷，决定了卤键的方向性。在几何结构允许的情况下，键角D…X—Y倾向于180°(D＝n-或p-电子）或90°（D＝π-电子体系）。与此同时，在垂直于X—Y轴向方向的区域，X原子的电荷密度高，还可以提供电荷，与另一个卤素原子形成Hal-Hal键。在卤键D…X—Y中，D…X核间距小于它们的范德华半径之和，而X—Y键长增加，卤键键能跨越1～40kcal/mol，可与氢键竞争。因此卤键作用比氢键或其他电荷转移作用更为复杂，但也提供了额外的稳定性和几何结构的多样性[6～8]。

卤键在化学的或生物的分子识别过程中显示出特殊性和重要性[6,9,10]。底物与蛋白质结合的晶体结构有特殊的X…O、X…S等卤键作用，卤素-羰基氧作用很强，而组成蛋白质的氨基酸富含羰基单元。在生命过程中，卤素原子不如氢原子那么普遍存在，但其重要性在一定程度上并不亚于氢，而且选择性更强，对某些过程是不可或缺的。例如，四碘甲状腺素中的四个碘原子与靶蛋白中的供体位点之间的作用应具有卤键作用；卤素取代药物或其代谢物与其特殊的蛋白质受体之间存在着卤键作用。卤键与氢键的共同或协同作用能显著地增强药物的活性。在化学分析领域，人们已经设计了一些基于卤键的离子对和手性化合物的识别体系。

目前应该继续关注的问题[6,9,10]：

第一，卤键的本质问题：在理论方面，卤键与氢键既有相似性，又有很大区别。结合实验和化学数据库对已经提出的表面静电势和σ-穴、电子云密度分布的各向异性、电荷转移特征等模型，进行系统深入研究，将使卤键的本质更加清晰。σ-穴和σ^*反键轨道有何异同，卤键是否像氢键一样具有一定的共价键性质，也是值得探索的；

第二，分子识别过程：在一定程度上，生物过程实际就是分子识别的过程，而其间的作用力又没有完全理解。过去认为卤代增加了分子的疏水亲脂性，这种观点看来不一定妥当，会产生一定的误导。因此，结合卤键与其他已经熟悉的分子间的弱作用力如范德华力、静电引力、氢键等一起去理解化学生物学过程中的分子识别机理、自组装生物大分子的高级有序结构、生物大分子构象变化动力学等，对于完全认识生物过程和设计新型的药物分子或杀虫剂是有益的。利用分子光谱探针技术、NMR技术、单晶衍射技术和同步辐射技术等，对典型的溶液体系或晶体结构，如短肽或氨基酸-含卤配体、蛋白质-含卤配体作用特征、核酸-核酸特殊结构的稳定作用等进行考察，提供实验数据；

第三，重视水溶液中溶质-溶剂之间的除了HB等以外的特殊溶剂化作用，

对于化学反应的机理或活化过程，以及许多弱化学作用的本质更好的理解，对于建立新的分子或离子的识别方法是有开拓性意义的；

第四，利用卤键设计、合成新型功能材料，并结合晶体工程技术，建立新的分子识别模式；

第五，卤键给人们的启示：对自然的认识是永无止境的。无论强的或弱的化学作用，其理论基础仍然在发展中。因此，卤键概念的提出丰富了分子间弱相互作用理论，深化了对元素周期表的认识，应该是近些年化学领域中的重要事件，为材料设计和制备、受体-底物相互作用（化学的和生物的分子识别）研究提供了新的思路。对以往科学现象和结论的系统总结也是科学发展的重要课题。人们在纳米热潮中，在探求新的基础性研究的同时，对老的基础性课题再附注一点热情，仍会产生科学的突破[11]。

参考文献

[1] Mulliken R S. J. Am. Chem. Soc., 1952, 74 (3): 811～824
[2] Mulliken R S. J. Phy. Chem., 1952, 56 (7): 801～822
[3] Hassel O, Hvoslef J. Acta. Chem. Scand., 1954, 8: 873～873
[4] Hassel O, Romming C. Quart. Rev. Chem. Soc., 1962, 16: 1～18
[5] Legon A C. Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38: 2686～2714
[6] Metrangolo P, Neukirch H, Pilati T, Resnati G. Acc. Chem. Res., 2005, 38 (5): 386～395
[7] Politzer P, Lane P, Concha M C, Ma Y G, Murray J S. J Mol Model, 2007, 13 (2): 305～311
[8] Metrangolo P, Meyer F, Pilati T, Proserpio D M, Resnati G. Cryst. Growth. Des., 2008, 8 (2): 654～659
[9] Auffinger P, Hays F A, Westhof E, Ho P S. PNAS., 2004, 101 (48): 16789～16794
[10] Gales L, Almeida M R, Arsequell G, Valencia G, Saraiva M J, Damas A M. Biochim. Biophys. Acta, 2008, 1784: 512～517
[11] Metrangolo P, Resnati G. Science, 2008, 321: 918～919

撰稿人：晋卫军
北京师范大学化学学院，wjjin@bnu.edu.cn

金属纳米粒子的等离子体共振散射及其筛选、纯化

Plasmon Resonance Scattering Property of Metal Nanoparticles and Their Filtration and Purification

随着纳米科技的发展，已合成出各种形状和功能化的纳米材料并应用于生物标记、分析测定、有机催化、细胞成像等各个科学领域中。离子体共振散射粒子是一类独具发展潜力的金属纳米材料，其独特的等离子体共振散射性质，引起了科学家的广泛关注，并将成为一个新兴的研究方向[1]。这些金属纳米粒子独特的光学性质源于在一定频率的光照射下金属纳米粒子表面的自由电子振动频率与光的振动频率相当产生共振即表面等离子共振（SPR）时对该频率光产生共振吸收和散射。金属纳米粒子的这种表面等离子体共振频率决定于纳米粒子的组成、形状、大小，以及粒子周围的环境介质。因此，不同大小和形状的纳米粒子在白光照射下因与其表面振动频率相当的光将被共振吸收和散射而具有不同的颜色。例如 40 nm 球形银纳米粒子散射蓝色光、50 nm 球形金纳米粒子散射绿色光、100 nm三角形银纳米粒子散射红色光、100 nm 棒状金纳米粒子可以散射近红外光等，因此其光的产生具有可调性。另外研究发现这种等离子体共振散射的散射量子产率至少是单个有机荧光分子的十万倍以上[2]。

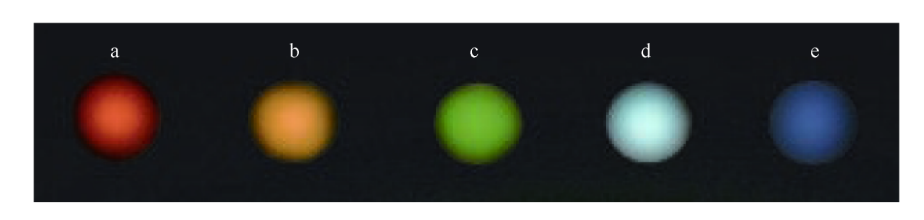


图 1　不同大小和形状金属纳米粒子的光散射性质

a. 100 nm 的银三角形纳米棱镜；b. 100 nm 的金纳米球；c. 50 nm 的金纳米球；d. 90 nm的银纳米球；e. 40 nm 的银纳米球（图片来源于文献［7］）

金属纳米粒子这种对光的可调特性和高光散射量子产率可以作为一种新型的光谱探针。例如，使用大粒径的金纳米可以修饰 DNA，通过金纳米粒子的等离子体散射信号来检测 DNA 的杂交[3]，或者修饰抗体用于免疫分析。同时，生物修饰的金纳米粒子还可以用于细胞成像，通过特异性的免疫反应，用金纳米粒子的散射信号来区分正常细胞和癌细胞[4,5]。但在很多复杂的分析应用中，我们常

会考虑使用两种或多种颜色的散射粒子作为对比标记。这就要求使用不同光散射特性的各种金属纳米粒子，并且每一种金属纳米粒子都要有非常好的均一性，以得到同一的光散射特性。Mirkin 课题组使用两种不同大小的金纳米粒子标记 DNA，基于不同大小的金纳米粒子的等离子共振散射光不同，来实现了同时对两种不同 DNA 的检测[6]。各种形态和大小的金属纳米粒子如棱镜形、棒形、立方体、四面体具有不同光散射特性，利用其特性可实现高通量、高灵敏分析。

虽然大量不同形态的金属纳米粒子合成出来并进行了表征，但其实际应用却较少。原因在于各种金属纳米粒子的合成方法中最主要的问题是合成的粒子不均匀[7，8]，是多种形状和大小纳米材料的杂合体。其光学性质便是各种形态和大小的纳米粒子光学性质的加合，不宜用于多色标记、特别是单个粒子的示踪。此外，为了控制纳米粒子的形态，在合成过程中，常常会加入各种高分子聚合物或者包被剂。这些物质虽然在纳米粒子的合成中起控制其形态和大小的至关重要的作用，但对于纳米粒子的生物修饰却是不利的。例如，金属纳米粒子在包被有大分子聚合物后，需要标记的生物分子很难直接与纳米粒子结合。因此常常需要对纳米粒子进行再一次的修饰处理，并使用共价结合的方式结合到金属纳米粒子表面。这便使特异分子的活性或者结构受到影响，而且方法步骤复杂。基于以上原因，大多数研究者还是在使用比较容易合成、单分散性好、容易修饰的普通方法合成的球形金属纳米粒，而大量的具有独特光散射特性的纳米粒子的应用难以实现。所以，分离和筛选这些金属纳米粒子，使具有均一光学性质，并对纳米粒子进行纯化，使之能够方便地用于标记和修饰是这些纳米粒子能用于实际应用的前提。

纳米材料的筛选、分离和筛选技术很单一，而且发展很缓慢，目前是困扰科学家的一个难题。很多方法，例如梯度离心，仅能对不同质量的纳米材料进行分离，但却不能对不同形状的纳米材料进行分离。而在纳米尺寸实现分离和纯化各种形状纳米材料的方法还没有报道。所以，如果能建立一种类似于分子印迹的“纳米印迹”方法，或者建立类似于分子筛的“纳米筛”技术，准确地分离和纯化不同形状和大小的纳米材料，将使这些具有独特光学性能的纳米材料广泛运用于实践中。

参考文献

[1] Jain P K，Huang X，El-Sayed I H，et al. Noble metals on the nanoscale：Optical and photothermal properties and some applications in imaging，sensing，biology，and medicine [J]. Accounts Chem Res，Article as soon as publishable，DOI：10，1021/ar700 2804

[2] Yguerabide J，Yguerabide E E. Light-scattering submicroscopic particles as highly fluorescent analogs and their use as tracer labels in clinical and biological applications [J]. Anal

Biochem，1998，262：137～156
[3] Storhoff J J，Lucas A D，Garimella V，et al. Homogeneous detection of unamplified genomic DNA sequences based on colorimetric scatter of gold nanoparticle probes [J]. Nat Biotechnol，2004，22：883～887
[4] Huang X，El-Sayed I H，Qian W，et al. Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods [J]. J Am Chem Soc，2006，128：2115～2120
[5] El-Sayed I H，Huang X，El-Sayed M A. Surface plasmon resonance scattering and absorption of anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles in cancer diagnostics：Applications in oral cancer [J]. Nano Lett，2005，5：829～834
[6] Taton T A，Lu G，Mirkin C A. Two-color labeling of oligonucleotide arrays via size-selective scattering of nanoparticle probes [J]. J Am Chem Soc，2001，123：5164～5165
[7] Jin R，Cao Y，Mirkin C A，et al. Photo induced conversion of silver nanospheres to nanoprisms [J]. Science，2001，294：1901～1903
[8] Wu X，Redmond P L，Liu，H，et al. Photovoltage mechanism for room light conversion of citrate stabilized silver nanocrystal seeds to large nanoprisms [J]. J Am Chem Soc，2008，130：9500～9506

撰稿人：凌　剑　黄承志
西南大学药学院，chengzhi@swu.edu.cn

可控电化学信号放大方法研究

Method of Controllable Electrochemical Signal Amplification

“更快、更高、更强”是奥林匹克运动的著名格言，发展更快（快速、高通量）、更高（高灵敏度、高选择性）、更强（多功能、易操作）的分析方法和技术是分析化学工作者永恒的追求。随着社会的进步和生活质量的不断改善，人类对自身健康和生存环境的要求日益提高，我们需要更加灵敏的分析手段，快速、准确地检测人体内的疾病标志物和环境中的有毒有害物质，以达到重大疾病的预防与早期诊断，保证食品、药品等的安全。

与其他分析检测方法比较，电化学方法最突出的优势是响应快、仪器简单、易小型化。由于电化学信号产生的场所工作电极是整个测量电路的一部分，电信号不需要转换而直接输入测量电路，响应时间快。随着半导体工业几十年持续、迅猛的发展，电子元器件和电极的价格日益降低，尺寸逐步微型化，导致电化学检测仪成本低廉，便携式、手持式仪器已屡见不鲜。特别是纳米尺寸电极的出现，使细胞内电化学检测成为现实。在一些对灵敏度要求不太高的应用领域，基于电化学方法的检测仪器得到了普遍推广。如今，以 pH 电极为代表的离子选择电极已广泛地应用于科学研究、临床检验、环境监测、工农业生产过程监控等领域，甚至出现在中小学教学实验室。用于人体血液中葡萄糖浓度检测的手持式血糖仪，为糖尿病患者的自我监护提供了一个极为方便的工具，全世界的年销售额高达约 100 亿美元以上，成为电化学生物传感器最成功的商业典范。

灵敏度偏低，是制约电化学方法更大范围内推广使用的致命缺陷。通常情况下，每一个电活性分子只能提供 1～2 个电子可被检测，因此信号强度有限。而由于电化学自身的特点，电极和电解质界面之间形成的双电层，在电位发生变化时，会发生电容式的充放电，产生背景电流[1]。二者导致信号/背景比低。

为了提高电化学方法的灵敏度，电化学家们尝试了不同的手段。二十世纪六七十年代，在电子仪器的性能提高以后，人们开始采用脉冲伏安法、方波伏安法等方法控制输入电压波形和电流采样时间，避开或扣除充电电流，从而降低背景。利用极谱催化波，借助电催化的方式，可提高检测信号强度。另外，利用各种溶出伏安法，首先将溶液中的待测物质在电极表面沉积，达到样品富集的效果，然后再进行电化学反应检测，能提高电流信号。这些降低背景和增强信号的方法对提高电化学检测的灵敏度均有一定效果。

最近一二十年来在电化学信号放大方面的努力，主要是在电活性分子给出电子后，进行实时再生，使之多次循环使用，每个分子产生大量的电子信号。Bard 和 Wightman 小组分别利用近距离的双工作电极，其中一个电极检测电活性分子的氧化电流信号，另一个电极对产物进行还原再生，使一个分子被循环使用 500 次以上，实现了单分子的电化学检测[2,3]。也可以在溶液中加入过量的电子给体，对信号分子进行再生。这种信号放大方式的关键是电子给体自身不直接产生电化学电流，否则会产生背景。电子给体背景电流的抑制，可以通过电极表面化学修饰实现[4,5]，也可以采用特殊的电极材料实现[6]。另外，将 PCR 技术[7]、生物条形码技术[8]以及自由基聚合反应[9]等与电化学技术相结合，也是增强电化学信号的有效途径。

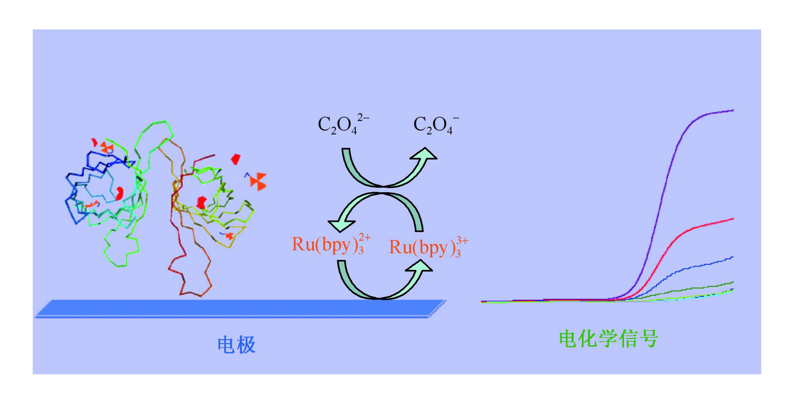


图 1　利用电催化信号放大方法检测三联吡啶钌标记的生物亲和反应[6]

从上述可知，电化学信号放大方法研究已经取得了很大的进展，有些方法已经达到了单分子检测的水平。然而，如何实现可控电化学信号放大？即根据需要，可将灵敏度提高 100 倍或 1 万倍，或其他倍数，仍然没有很好地解决，并非常具有挑战性！

从 20 世纪 60 年代开始，几乎每十年电化学都有一两个比较集中的研究方向，包括 60 年代的极谱学及各种电化学技术、70 年代的固体电极及波谱电化学、80 年代的化学修饰电极和微电极、90 年代的生物电化学和新世纪开始的纳米电化学。我们是否可以预测，在利用各种化学、生物和纳米技术信号放大方法，大幅度提高电化学检测灵敏度后，电分析化学的下一个重点研究方向是单分子与单细胞检测？

参 考 文 献

[1] 阿伦 J. 巴德，拉里 R. 福克纳 著. 电化学方法：原理和应用. 第二版. 邵元华，朱果逸，董献堆，张柏林 译. 北京：化学工业出版社，2005

[2] Fan F R F, Bard A J. Electrochemical detection of single molecules. Science, 1995, 267: 871～874

[3] Collinson M M, Wightman R M. Observation of individual chemical Reactions in Solution. Science, 1995, 268: 1883～1885

[4] Radford P T, French M, Creager S E. A signal amplification scheme for ultrasensitive amperometric detection in flowing streams. Anal. Chem., 1999, 71: 5101～5108

[5] Boon E M, Ceres D M, Drummond T G, Hill M G, Barton J K. Mutation detection by electrocatalysis at DNA-modified electrodes. Nature Biotech., 2000, 18: 1096～1100

[6] Guo L H, Yang X Q. A new chemically amplified electrochemical system for the detection of biological affinity reactions: Direct and Competitive Biotin Assay. Analyst, 2005, 130: 1027～1031

[7] Yeung S W, Lee M H T H, Hsing I M. Electrochemical real-time polymerase chain reaction. J . Am. Chem. Soc., 2006, 128: 13374～13375

[8] Shen L, Chen Z, Li Y, He S, Xie S, Xu X, Liang Z, Meng X, Li Q, Zhu Z, Li M, Le X C, Shao Y. An electrochemical DNAzyme sensor for lead based on amplification of DNA-Au bio-bar codes. Anal. Chem., 2008, 80: 6323～6328

[9] Lou X, Lewis M S, Gorman C B, He L. Detection of DNA point mutation by atom transfer radical polymerization (ATRP). Anal. Chem., 2005, 77: 4698～4705

撰稿人：郭良宏[1]　邵元华[2]

1. 中国科学院生态环境研究中心，lhguo@rcees.ac.cn

2. 北京大学化学与分子工程学院，yhshao@pku.edu.cn

生物分子界面电子转移的基本行为与特征

Fundamentals of Interfacial Electron Communication of Biomolecules

生物体系中的电子转移是生命体进行物质、能量与信息交换的基本过程，是当今化学、生命科学领域的前沿研究方向。通过研究生物分子界面电子转移的机制可以更好地促进生物电催化体系的发展，阐明生物分子的电化学特性和原理，为构建生物传感、生物燃料电池与生物分子电子器件提供理论依据，同时为认识生命现象本质提供理论与实践依据。生物分子界面电子转移的研究可以分为生物分子与电极之间的电子转移和生物分子内、分子间的电子转移，电活性生物分子在电极界面的电子转移示意图如图 1 所示，当生物分子在电极界面的取向不同时出现迥异的电子转移速率。

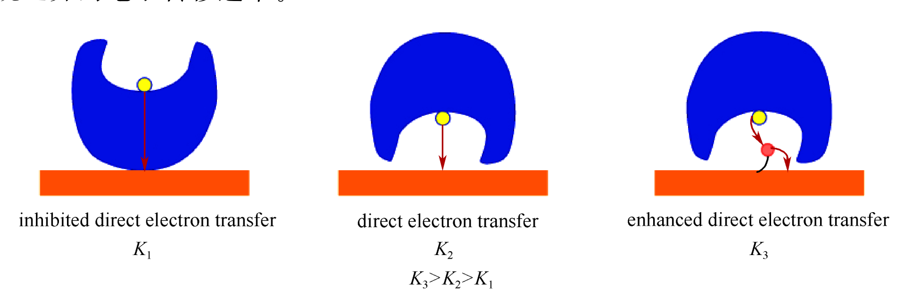


图 1　电活性生物分子在界面取向决定电子转移速率

生命体中众多氧化还原蛋白都在生物膜表面进行反应，与溶液中进行的反应完全不同。由于膜两侧的离子浓度不同而产生的电位差将导致在反应蛋白的结合位置产生极强的电场，从而影响蛋白的电荷转移[1]。利用电场的方法模拟膜两侧的电位，使电化学界面成为研究生物分子界面电子转移的平台[2]。

生物分子与电极间的电子转移的研究是通过制备生物分子修饰电极实现[3]。利用电化学方法反映修饰电极的特征，以能够深入了解生物分子与电极表面的相互作用。电极修饰的方法有多种，如吸附法、交联法等。生物活性分子修饰的电极在实现生物分子特异性识别时，将识别信号转变为电化学响应。在这一转变中，生物活性分子在电极表面的氧化还原反应是一个重要的影响因素[4]。由于生物分子与电极表面的直接电子转移的效率低，故常使用媒介使生物分子与电极发生电子交换。大多数生物分子的尺寸在 10 nm 以内，与纳米材料的尺寸相近。

因而，纳米材料与生物分子具有良好的生物兼容性，同时可以通过弱相互作用与生物分子发生作用，合理设计可使纳米粒子进入到生物分子的氧化还原活性位点，这种纳米探针作为良好的电子中间站，能大大缩短生物分子电子交换中心与电极间的距离，使直接电子转移成为可能，如 2003 年国际著名电分析化学家 I. Willner 教授及其合作者[5,6]将重构酶与组装在电极表面的金胶、碳纳米管或带有电子交换中心的高分子链相连接，一方面可实现蛋白质或酶与电极表面的有效电子交换，另一方面保证了所有的酶或蛋白质都能与电极表面发生直接电子转移。这一方面的工作还刚刚起步，且对于它们之间的电子转移机理仍有大量的工作要做。

分子内、分子间的电子转移是界面电子转移研究的另一个重点，对其机理的理解将有助于对生命体中物质传输、能量与信息交换过程的理解，以及促进分子电子学的发展[4]。分子间电子转移的实验观察仍然存在很大的难度，因为短程的分子间电子转移时间为 10^{-9} s，所以能否在极短的时间内观察到电子转移是一个难题。光谱学方法可以观察到分子间的短程电子转移，这在分子内、分子间电子转移研究领域将能发挥重要作用[7]。

近年来，随着新的实验手段，如超微量伏安法、单分子光谱、高精度扫描探针显微等技术的出现，以及仿生功能界面的发展，使生物分子界面电子转移的理论得到了较快的发展。研究表明，电极界面的电子转移受到生物分子、电极与生物分子所处的环境三个因素共同作用，因而一方面可通过控制界面分子动力学因素来调控生物分子界面电子转移，另一方面，通过调控生物分子氧化还原活性中心与电极表面的距离以及生物分子在电极表面的定向对界面电子转移行为进行调控[8]。界面环境（溶液的离子强度、pH、电解质的黏性等）对生物界面电子转移也有较大的影响。如何确定这三大因素与生物分子界面电子转移是目前正在研究的难题之一。

现在，已经有很多人对单个生物分子界面电子转移的理论研究开展了大量的工作，提出了电子跳跃机制[9]和超交换机制[10]两种模型，但是它们在解释实验现象时会相互矛盾。所以如何建立一个适用范围广且合理的理论模型仍是一个需要解决的难题。

目前，对生物分子界面电子转移的了解仍处于萌芽时期，随着实验和理论研究的深入，我们需要解决的难题会更多。

参 考 文 献

[1] Clarke R J. Adv. Colloid Interface Sci., 2001, 89: 263～281
[2] Song Y Y, Yang C, Xia X H. Adv. Funct. Mater., 2007, 17: 2377～2384
[3] Davis F, Higson S P J. Biosens. Bioelelctron., 2005, 21: 1～20

[4] Lin J, Beratan D N. Phys J. Chem. B, 2005, 109: 7529～7534
[5] Xiao Y, Patolsky F, Katz E, Hainfeld J F, Willner I. Science, 2003, 299: 1877
[6] Willner B, Katz E, Willner I. Curr. Opin. Biotechnol., 2006, 17: 589
[7] Mandal H S, Kraatz H-B. Chem. Phys., 2006, 326: 246～251
[8] Jasaitis A, Johansson M P, Wikstrom M, et al. PANS, 2007, 104: 20811～20814
[9] Murgida D H, Hildebrandt P. Acc. Chem. Res., 2004, 37: 854～861
[10] Adams D M, Brus L, Chidsey C E D, et al. J. Phys. Chem. B, 2003, 107: 6668～6697

撰稿人：夏兴华
南京大学化学化工学院，xhxia@nju.edu.cn

细胞之间信号传导的定量化

Quantity of Signals Among Cells

细胞是生命活动的基本单元，细胞之间的信息与信号传导是实现各种生命活动的基础。著名科学家薛定谔曾经提出“生命的基本问题是信息问题”。细胞之间信号传导的物质基础则是各种生物分子，以神经细胞为例，人脑内大约具有1000亿个神经元（神经细胞），而每个神经元平均与1000个以上的神经元形成突触连接，构成一个非常复杂而又高度灵活的神经网络，网络内细胞之间信号传递则主要依赖于突触末梢神经递质分子的释放[1,2]。

细胞信号传导是一个极其复杂的过程，包括细胞释放信号分子、信号分子运

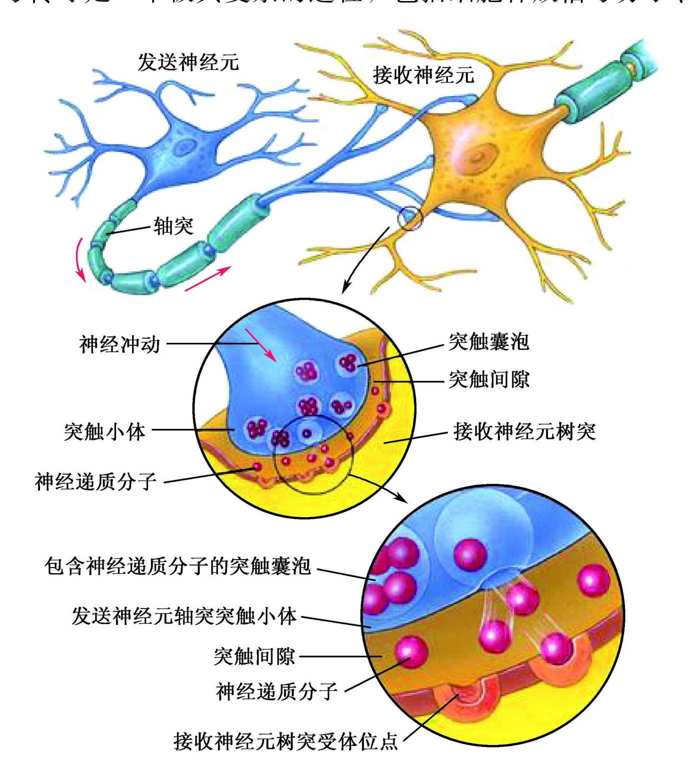


图1　神经细胞神经冲动传导以及神经末梢处神经递质分子胞吐释放
（图片源于 http://www.mhhe.com/socscience/intro/ibank/set1）

输到靶细胞并与靶细胞表面（胞内）受体作用、跨膜转换形成胞内第二信使以及经过其后的信号途径组分级联传递、引起细胞生理反应和诱导基因表达等过程。胞间信号传导过程及其调控机制的研究不仅有利于认识正常生理过程，而且对于揭示人类重大疾病的分子机制，开发细胞信号转导相关药物都具有重要意义。近些年来，细胞信号传导已成为国际科学界的研究热点，在某些研究领域已取得较大进展，解决了细胞信号传导的一些关键环节，但还远不足以解释复杂的生命现象，仍有大量“未解之谜”。

细胞信号传递的本质在于分子间相互作用，因此，高效、准确、定量地获取生物体系分子间相互作用的信息是阐明细胞信号传导机制的关键和基础，同时也是制约细胞信号传导研究的难题。分析化学家面临的巨大挑战是创建新的分析方法学，高灵敏、高选择、原位、实时动态监测生物分子及其相互作用，准确、快速、高效、定量获取细胞信号传导过程中的多维信息，在以下领域取得了重要进展并有望在未来20年内取得重大突破。

发展细胞、亚细胞水平上的原位、实时、动态分子探测以及分子间相互作用信息获取的新方法。其中，超微电极电化学方法，因具有尺寸小、灵敏度高以及响应快速等特点，在高时空分辨、实时动态监测细胞分泌信号分子动力学（毫秒至微秒时间尺度）研究方面具有独特优势，在揭示信号分子胞吐机制方面发挥了重要作用[3,4]。超微电极电化学方法可以实现含量极低的信号分子定量检测，并对其分泌动力学行为进行研究，此外还可结合扫描电化学显微镜技术观测细胞形貌。采用纳米电化学传感器，大大提高了实时动态监测空间分辨能力，可实现单细胞内纳米级突触囊泡的实时监测[5]，也可深入细胞内部探测亚细胞结构的局部信息。但目前对于神经信号传导过程中细胞间突触间隙（10～50 nm）内神经递质定量监测以及多细胞信号网络的同步监测，至今尚未实现，可望通过发展纳米电化学探针以及阵列微、纳米电极取得突破。

荧光显微成像是研究细胞内动力学过程常用的方法，激光扫描共聚焦显微镜（LSCM）以及全内反射荧光显微镜（TIRFM）等成像技术，是细胞表面或内部分子分布与运动实时观测以及分子间相互作用信息获取的重要工具，已在信号传导过程中分泌囊泡的转运、锚靠、融合以及膜受体等研究方面取得重要结果。然而远场光学显微成像的空间分辨率受衍射极限的限制，难以深入到数十纳米的囊泡及分子层次。最近提出以受激发射损耗（STED）荧光显微镜为代表的纳米显微镜（nanoscopy）技术，使远场荧光显微镜的分辨率达到10 nm左右[6]，并成功用于神经细胞分泌过程中突触囊泡的实时观察[7]，打开了纳米尺度上细胞分子可视化示踪的大门。此外开发新型荧光探针（如量子点、荧光聚合物等），建立可视化示踪技术，研究分子在细胞表面及细胞内部的分布与运动，有望实现细胞信号传导过程中单分子事件的探测及定位。

开发高选择性、高灵敏度、高通量分离检测新方法与新技术，发现、鉴定以及定量测定细胞信号传导关键生物分子。如以高效液相色谱、毛细管电泳等为代表的高效分离技术与以质谱、核磁等为代表的高灵敏检测手段联用，发展蛋白质组学研究新技术，不但可以实现细胞信号传导过程信号蛋白的发现、鉴定及定量测定，还可对蛋白质相互作用和蛋白质磷酸化等翻译后修饰进行研究。方法的建立在探索未知细胞信号传导通路以及深入研究传导机制等方面都具有重要意义[8]。

近年来，微流控芯片实验室技术已逐渐成为细胞分析领域最活跃的研究方向之一，微流控芯片的通道与单个哺乳动物细胞大小相当，芯片上能够成功构建细胞生理微环境，此外还可集成多种检测手段，实现细胞研究中的多维信息同步获取[9]。迄今为止，微流控芯片在细胞的操纵、胞内组分快速检测、细胞生理学等方面均取得了重要进展，如成功实现单个细胞内低丰度蛋白质的快速检测[10]，微流控芯片上的细胞膜片钳测定等。可以预见，基于多功能集成的微流控芯片实验室技术，将成为细胞信号传导研究的重要技术平台，具有十分美好的前景。

总之，通过分析方法学的不断创新，准确、高效、定量地获取细胞信号传导过程中生物分子相互作用的信息，必将大大推动细胞信号传导过程、调控机制以及人类重大疾病分子机制的深入研究，造福全人类。

参 考 文 献

[1] 孙大业，郭艳林，马力耕，崔素娟．细胞信号转导．第三版．北京：科学出版社，2001

[2] Kandel E R，Schwartz J H，Jessell T M．Principles of neural science．Fourth edition．NY：McGraw-Hill，2000

[3] Wightman R M．Probing cellular chemistry in biological systems with microelectrodes．Science，2006，311：1570～1574

[4] Amatore C，Arbault S，Guille M，Lemaître F．Electrochemical monitoring of single cell secretion：vesicular exocytosis and oxidative stress．Chem．Rev，2008，108：2585～2621

[5] Wu W Z，Huang W H，Wang W，Wang Z L，Cheng J K，Xu T，Zhang R Y，Chen Y，Liu J．Monitoring dopamine release from single living vesicles with nanoelectrodes．J．Am．Chem．Soc．，2005，127：8914～8915

[6] Hell S W．Far-field optical nanoscopy．Science，2007，316：1153～1158

[7] Westphal V，Rizzoli S O，Lauterbach M A，Kamin D，Jahn R，Hell S W．Video-rate far-field optical nanoscopy dissects synaptic vesicle movement．Science，2008，320：246～249

[8] Yang W，Steen H，Freeman M R．Proteomic approaches to the analysis of multiprotein signaling complexes．Proteomics，2008，8：832～851

[9] EI-Ali J，Sorger P K，Jenson K F．Cells on chips．Nature，2006，442：403～411

[10] Huang B, Wu H, Bhaya D, Grossman A, Granier S, Kobilka B K, Zare R N. Counting low-copy number proteins in a single cell. Science, 2007, 315: 81～84

撰稿人：黄卫华　程介克
武汉大学化学与分子科学学院，whhuang@whu.edu.cn

糖生物学与蛋白质糖基化研究中的分析方法

Analytical Methods for Study of Glycosylation and Glycobiology

糖作为生命过程的三大物质基础之一，也是一种重要的生物信息分子，在细胞识别、黏附、细胞信号转导等方面具有重要作用[1]。1988 年，Rademacher、Parekh 和 Dwek 三人首先认识到将糖化学和生物化学的传统原则与现代细胞和分子生物学研究相结合的必要性，提出了“糖生物学”的概念。近 20 年来，糖生物学在糖链结构、生物合成、生理功能、疾病诊断和蛋白质糖基化过程等方面的研究取得了很大进展[2]，已有证据表明糖链参与几乎所有真核生物的每一生命过程，其功能是复杂而多样的，无论是在受精、发育、分化、神经系统、免疫系统恒态的维持，还是在炎症及自身免疫疾病、癌细胞异常增殖及转移、病原体感染侵入细胞、植物与病原菌相互作用等过程中都涉及糖分子、糖蛋白和糖链的参与，它们在这些生命和疾病过程中起特异性的识别和介导作用。

细胞表面布满高浓度的糖基，它们在细胞间的识别、通讯和相互作用过程中发挥重要作用。然而，除了已知糖能与选凝素和外源凝集素特异性结合，对糖链在细胞间通讯中的作用还没有清楚地识别。已有研究发现，糖基化与细胞的恶性转化和慢性炎症状态的发展有关，而且疾病表型和肿瘤的生长、转移及免疫与糖基化改变都有一定的相关性。例如高血压病和冠心病的动脉粥样斑块的形成与管壁弹性蛋白的糖基化密切相关；糖基化血红蛋白可能是造成糖尿病慢性并发症的一个重要原因；晚期糖基化终末产物受体（AGER）与糖基化终末产物（AGEs）形成的 AGEs-AGER 系统在糖尿病血管病变的发生、发展过程中起着重要作用；在高血糖状态下，组织内二磷酸尿嘧啶-*N*-乙酰葡糖胺升高，使胰岛素信号转导系统中的信号蛋白或转录因子的 Ser/Thr 磷酸化位点糖基化，从而使信号转导受阻；AGER 信号转导在羧甲赖氨酸诱导祖细胞表达单核细胞趋化因子中具有重要作用。许多恶性肿瘤组织与正常组织相比显示出蛋白质糖基化的差异，与正常人肝细胞相比，肝癌细胞发生糖基化改变的糖蛋白有 25 个，蛋白质糖基化改变在肝癌的发生和发展中有一定作用。因此，蛋白质的糖基化很可能是一种以前未发现的类似于蛋白质磷酸化的重要调控方式。此外，糖基化蛋白的糖链部分影响蛋白质的折叠和稳定性及其生物学功能，细胞癌变过程中也伴有糖链结构的改变，例如肝癌细胞诱导分化过程与细胞膜糖蛋白 *N*-糖链的结构改变有关，研究癌细胞表面糖链结构在细胞分化时的作用可能为癌细胞的一些恶性行为提供分子机制。

然而，由于糖类分子结构上固有的复杂性，分子间糖苷键类型等也不尽相同，很难通过遗传干涉来进行非模板化的糖基化过程的探测，糖的研究困难重重，远远滞后于对核酸、蛋白质的研究。而抑制这一发展的关键瓶颈是缺乏灵敏、特异的糖基分析方法。

目前，糖基检测和糖链分析的常用技术有质谱、核磁共振、高效液相色谱[3]。蛋白质组学分析方法结合先进的糖蛋白荧光染色技术也可进行糖蛋白检测。这些分析手段在分离糖缀合物，鉴定聚糖的精细结构上具有强大的分析能力，但这些技术都需要大型仪器，且耗时长，不能在细胞表面进行原位特异性检测。通过特异性单克隆抗体可对肿瘤细胞表面聚糖进行识别和定位[4]，但该技术受抗体来源或制备的限制。最近，Mahal等[5]提出了一种基于凝集素分析细胞表面聚糖的方法。Smith[6]在金片上固定六种不同凝集素，然后与细胞共培养，通过光学显微镜观察细胞在金片上的附着情况来推测细胞表面的聚糖种类。这种方法的缺点在于灵敏度低，不能进行定量测定。利用量子点标记凝集素结合流式细胞仪检测可定量测定细胞表面聚糖[7]，但这一方法也需要大型光学仪器，而且大的荧光团标记物的引入，会影响被标记细胞的正常生理活性。此外，一种新的标记生物分子的方法——生物正交化学探针（bioorthogonal chemical reporter）可用于很多种类的生物聚合物如聚糖、脂类和其他代谢物的标记。这种方法能将非天然单糖前驱体转化为可与细胞表面连接的聚糖，连接内源性细胞表面多糖，获得具有新颖受体结合活性的重新构筑的细胞，已被用于研究包含单糖如唾液酸、半乳糖胺和 *N*-乙酰葡糖胺的糖缀合物以及基因输运和抗癌诊断。电化学、化学发光和电致化学发光分析技术具有简便、易行和价廉的优点。更重要的是，该技术特别适合于实时监测生物分子的识别行为和信号转导，具有较高的灵敏度[8]。因此，将这些分析技术与糖-凝集素[9]、糖-糖、糖-蛋白质的特异性作用相结合，通过化学小分子、电化学探针、量子点[10]等生物标记和纳米信号放大，可以建立原位高灵敏检测细胞表面、细胞间和细胞内活性糖基或糖化合物的特异性新方法，这方面的工作将引起关注，因为它是一项多学科交叉的研究课题，具有潜在的原始创新。

利用电化学及相关联用技术发展糖生物学与蛋白质糖基化研究中的分析方法，可原位特异性检测细胞表面活性糖基，实现复杂细胞代谢过程和代谢后细胞表面表达产物的实时动态监测，探讨肿瘤与细胞表面糖基化、糖分布和含量的关系，对于研究蛋白质的糖基化过程和糖、糖基化终末产物及其受体在细胞间通讯和细胞信号转导，细胞凋亡、癌变和肿瘤的形成、发展与迁移中的作用，探讨药物和致癌物分子与糖基及糖基化蛋白的相互作用具有重要的意义，这一工作也将为肿瘤诊断提供新的标志物并为其临床治疗提供新的思路。

这些分析方法的建立将为揭示糖化合物介导的信号转导调控规律和新药物作用靶点，发展基于肿瘤细胞表面糖基检测的诊断新技术奠定基础，在糖基化过程

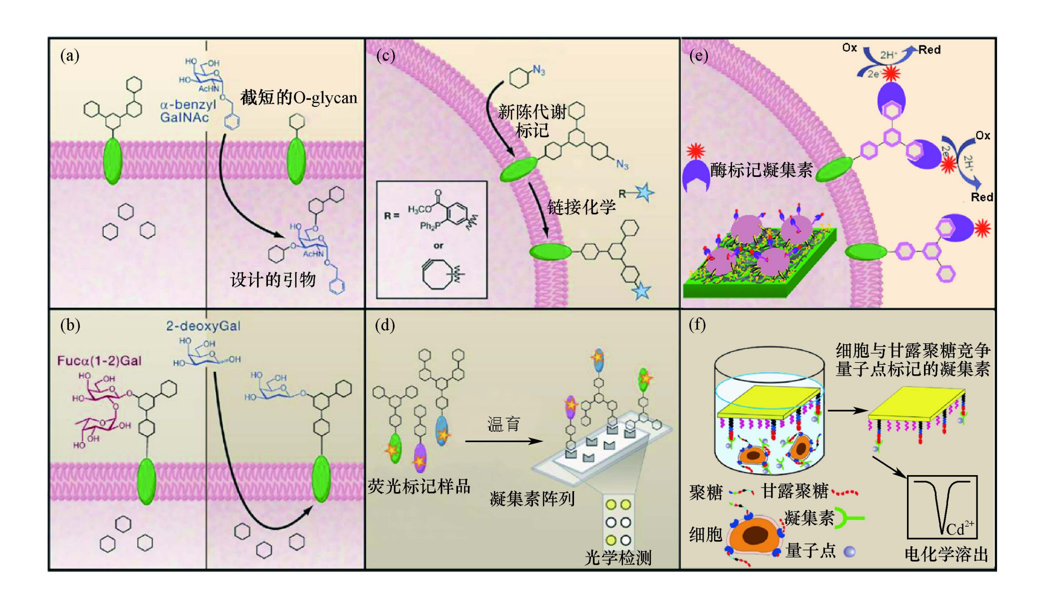


图 1　细胞表面聚糖研究的方法

（a）通过化学小分子引物在细胞内与内源性底物竞争结合糖基，抑制聚糖在细胞表面的表达；（b）通过去氧糖对糖链上连接位点的封闭，使糖链无法连接其他糖基；（c）利用生物正交化学探针，通过细胞自身新陈代谢作用将小分子表达到细胞表面糖链上，并采用“链接化学”技术，实现细胞表面糖链的荧光标记和检测；（d）通过将荧光标记的细胞与凝集素阵列温育，利用荧光显微镜分析细胞表面聚糖表达的模式；（e）通过酶标记的凝集素对细胞表面聚糖的结合，利用电化学方法检测酶催化底物的信号，从而得到细胞表面糖基表达的信息；（f）利用糖单分子层与细胞表面聚糖对量子点标记凝集素的竞争，通过检测单分子层上结合的量子点的电化学溶出信号，测定细胞表面糖基

的生物学和医学研究、肿瘤的诊断和防治等方面具有重要意义。

参 考 文 献

[1] Kleene R, Schachner M. Glycans and neural cell interactions. Nat. Rev. Neuroscl. 2004, 5: 195～208

[2] Taylor M E, Drickamer K. Introduction to glycobiology. Oxford: Oxford University Press, 2003

[3] Mechref Y, Novotny M V. Structural investigations of glycoconjugates at high sensitivity. Chem. Rev., 2002, 102: 321～370

[4] Shriver Z, Raguram S, Sasisekharan R. Glycomics: a pathway to a class of new and improved therapeutics. Nat. Rev. Drug Disc., 2004, 3: 863～873

[5] Hsu K L, Pilobello K T, Mahal L K. Analyzing the dynamic bacterial glycome with a lectin microarray approach. Nat. Chem. Biol., 2006, 2: 153～157

[6] Zheng T, Peelen D, Smith L M. Lectin arrays for profiling cell surface carbohydrate expres-

sion. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127: 9982～9983
[7] Zhelev Z, Ohba H, Bakalova R, et al. Fabrication of quantum dot-lectin conjugates as novel fluorescent probes for microscopic and flow cytometric identification of leukemia cells from normal lymphocytes. Chem. Commun., 2005, 1980～1982
[8] Dai Z, Kawde A N, Xiang Y, et al. Nanoparticle-based sensing of glycan—lectin interactions. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128: 10018～10019
[9] Cheng W, Ding L, Lei J P, Ding S J, Ju H X. Effective cell capture with tetrapeptide-functionalized carbon nanotubes and dual signal amplification for cytosensing and evaluation of cell surface carbohydrate. Anal. Chem., 2008, 80: 3867～3872
[10] Ding L, Cheng W, Wang X J, Ding S J, Ju H X. Carbohydrate monolayer strategy for electrochemical assay of cell surface carbohydrate. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130: 7224～7225

撰稿人：鞠熀先
南京大学生命分析化学教育部重点实验室，hxju@nju.edu.cn

高灵敏度、高特异性电化学DNA生物传感器的研究

Highly Sensitive and Selective Electrochemical DNA Sensors

伴随着人类基因组计划（human genome project，HGP）的发展及后基因组时代的开端，一系列新技术，如基因芯片、生物传感器等均快速发展起来，为在分子水平上了解遗传、疾病等重要问题提供了强有力的手段[1]。DNA生物传感器的基本原理则是固定于固体基质表面的DNA探针分子通过Waston/Crick配对特异性地识别靶标DNA或RNA分子（基因、病毒等），然后这一分子杂交过程通过信号转导器的转导产生可阅读的物理信号。由于“911”恐怖袭击的影响和未来生物战争的需求，美国包括军方在内的很多机构在生物传感器研究方面投入了大量研究经费，这也促使不同研究领域的工作者加入生物传感器研究。

电化学技术具有快速、灵敏、低能耗、易于微型化和集成化等优点，被认为是在时效、成本等有较高限定要求的场合实现DNA检测的首选技术之一[2]。作为一个例证，目前世界上最成功的生物传感器——家庭用便携式血糖检测仪，即是基于电化学技术的。而许多常用的分析检测技术，例如光学检测系统需要大体积、高电压和高成本的设备，只适合于中心实验室或固定场所的检测。

基于分子电学性质的电化学DNA生物传感器是近期引起非常多关注的传感技术[3~6]。近期界面科学（如分子自组装技术[7,8]）与纳米科学（如扫描探针显微镜、纳米信号放大系统等[9]）的快速发展则为发展“器件化”的电化学生物传感器提供了前所未有的机遇。*NatureBiotechnology*杂志曾在2000年评论说“电化学DNA分析时代到来了”（“Electrochemical DNA analysis comes of age”）。该杂志又在2003年*Focus on Nanobiotechnology*专辑中发表了以“Electrochemical DNA Sensors”（电化学DNA传感器）为题的研究综述[2]，显示了电化学DNA传感检测技术在纳米生物技术领域中的重要性。

研制基于电化学技术的新一代集成化的DNA检测技术是一个具有多学科交叉背景的问题。灵敏度和特异性是传感器两个关键指标。对于DNA生物传感器而言，能否在复杂背景（如血清）中探测到极微量（少至几个乃至单个）DNA分子是一个极具挑战性的问题。电化学研究与DNA探针分子在电极表面的固定均涉及“界面”问题，因此“界面”问题是限制DNA电化学传感检测性能的

“瓶颈”。DNA 生物传感器的关键性指标，如灵敏度、特异性、稳定性和响应时间等均或多或少决定于 DNA/电极界面的特性。例如，在纳米尺度上调控电极表面的 DNA 分子密度，可以使检测效率从 10 %以下提高到约 80%，同时检测时间可以从几小时减少到 30 min[10]。因此采用多种先进分析手段联用的方式分别在宏观和微观尺度上系统研究 DNA 在金电极上的界面组装行为，针对如何有效控制 DNA 的表面密度和有序性、如何合理设计功能化表面、如何高效稳定地固定 DNA 这三个关键性问题展开研究，以期提高电化学 DNA 生物传感器的灵敏度、选择性和稳定性等主要性能指标。

如何设计和制造适用于快速检测的手持式 DNA 生物传感器则是另一个关键问题。现代电子工业和以光刻为代表的微纳加工工艺的发展使高集成度的电子器件生产成为可能。适合于现场检测的 DNA 生物传感器主要包括样品采集、检测部分、接口和处理器等部分。样品采集部分采用 PDMS 形成微通道，即所谓的微流控芯片，可以实现自动或半自动的采集并传输到传感检测部分（电极），然后经过电化学传感后由手持式计算机（PDA）输出信号。

总之，研制高度集成、快速灵敏而且低能耗的便携式电化学 DNA 生物传感器是关系到国家安全和国计民生的重要问题。例如在军事方面，利用传染性病毒，如炭疽、埃博拉、天花等可以大规模杀伤战斗人员，也可以在人群中引起恐慌，因此对这些烈性传染性病毒的快速检测非常必要。对于高致病性传染病的检测和控制是关系到国计民生的重大问题。2003 年非典（SARS 病毒）的肆虐以

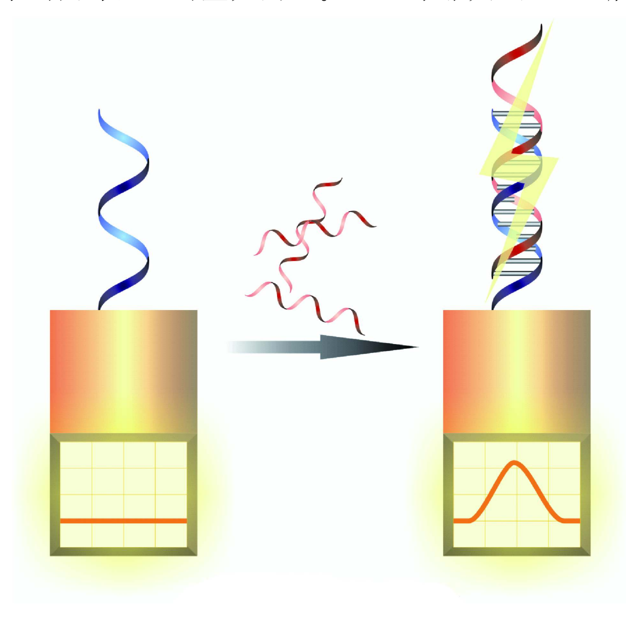


图 1　DNA 传感器的示意图

及 2008 年对于禽流感的恐慌均充分表明了发展快速、便捷的 DNA 检测技术的必要性。通过性接触、血液传播等途径造成的艾滋病和肝炎感染率居高不下乃至在部分地区泛滥，这也要求发展可靠的、高灵敏度的检测技术，以做到控制源头（血液筛查）和早期诊断。可以预期，电化学 DNA 生物传感器的研究将可能应用于烈性感染性疾病检测（SARS、禽流感、肝炎、HIV 等）、现场诊断（point of care）、环境监控、防伪等重要领域。

参 考 文 献

[1] Southern E，Mir K，Shchepinov M. Molecular interactions on microarrays. Nat Genet，1999，21：5～9

[2] Drummond T G，Hill M G，Barton J K. Electrochemical DNA sensors. Nat. Biotechnol.，2003，21：1192～1199

[3] Patolsky F，Lichtenstein A，Willner I. Detection of single-base DNA mutations by enzyme-amplified electronic transduction. Nat. Biotechnol.，2001，19：253～257

[4] Boon E M，Ceres D M，Drummond T G，Hill M G，Barton J K. Mutation detection by electrocatalysis at DNA-modified electrodes. Nat. Biotechnol.，2000，18：1096～1100

[5] Fan C，Plaxco K W，Heeger A J. Electrochemical interrogation of conformational changes as a reagentless method for the sequence-specific detection of picomolar DNA. Proc. Natl. Acad. Sci.，U. S. A.，2003，100：9134～9137

[6] Zhang J，Song S，Wang L，Pan D，Fan C. A gold nanoparticle-based chronocoulometric DNA sensor for amplified detection of DNA. Nature Protocols，2007，2：2888～2895

[7] Steel A B，Herne T M，Tarlov M J. Electrochemical quantitation of DNA immobilized on gold. Anal. Chem.，1998，70：4670～4677

[8] Whitesides G M. The 'right' size in nanobiotechnology. Nat. Biotechnol.，2003，21：1161～1165

[9] Rosi N L，Mirkin C A. Chem. Rev.，2005，105：1547～1562

[10] Zhang J，Song S，Zhang L，Wang L，Wu H，Pan D，Fan C. Sequence-specific detection of femtomolar DNA via a chronocouloumetric DNA sensor（CDS）：Effects of nanoparticle-mediated amplification and nanoscale control of DNA assembly at electrodes. J. Am. Chem. Soc.，2006，128：8575～8580

撰稿人：樊春海

中国科学院上海应用物理研究所，fchh@sinap.ac.cn

复杂蛋白质样品的高效分离分析

High Efficiency Separation of Complicated Protein Samples

随着人类基因组全序列测定的完成，人类基因的注释与功能确认已成为生命科学面临的最重要任务之一。生命活动的功能执行体是蛋白质。对蛋白质进行深入系统的研究不仅可以全景式地揭示生命活动的本质，而且有些关键蛋白质也是研究疾病机理和预防诊治药物等的直接靶体库。因此，蛋白质研究已成为新世纪最大的战略资源之一，是国际生物科技的战略制高点和竞争焦点[1~3]。国家中长期科学和技术发展规划纲要指出："对蛋白质复杂多样的结构功能、相互作用和动态变化的深入研究，将在分子、细胞和生物体等多个层次上全面揭示生命现象的本质，是后基因组时代的主要任务。同时，蛋白质科学研究成果将催生一系列新的生物技术，带动医药、农业和绿色产业的发展，引领未来生物经济。"

蛋白质在不同的细胞、组织、器官、体液中以及不同时段的表达千差万别，不仅种类繁多，而且动态范围宽，仅一个人体细胞在不同时段、不同水平表达的蛋白质就有 15 000 种之多，且浓度有 5 个数量级的差别。在一种细胞内存在的全部蛋白质的研究被称为蛋白质组，在生物体内，蛋白质的表达由于具有时间和空间的特殊性，与它的模板——作为遗传物质的稳定的基因之间既有密切联系又有很大区别，所以蛋白质组与基因组相比复杂程度显著增大。生命科学的快速发展得益于技术革新和方法发展。蛋白质组等组学的技术平台与方法学研究，渗透着生物、化学、物理、数学、医学、技术学科等诸多领域的综合技术。众所周知，人类基因组测序计划的提前完成主要依赖于创新技术支撑平台——96 通道毛细管电泳测序技术。目前，蛋白质研究也面临着与当初基因组测序类似的问题。现有的对复杂生物体系中蛋白质进行分离鉴定的方法和技术在分辨能力、检测灵敏度、定性定量等方面远远不能满足蛋白质科学的要求[4]。此外，人体内的蛋白质和蛋白质复合物的数量达数百万种之多。其表达量具有很宽的动态范围，理化性能也存在很大的差异。其中高丰度蛋白质因表达量大而易于被分离鉴定，但中低丰度蛋白质由于数量庞大、组成复杂而不易被研究。同时，高丰度蛋白质也会掩盖、屏蔽、结合大量的低丰度蛋白质，给中低丰度蛋白质的分离鉴定造成极大的困难。这是蛋白质组研究正面临的共同的问题和挑战。因此，建立一个针对蛋白质组研究的创新性平台，包括发展有效的高丰度蛋白质去除和低丰度蛋白质分离富集新技术，实现浓度分布不同的蛋白质的高通量、快速、准确的分离与

鉴定，为找寻并发现重要的功能蛋白质，发展多维、多模式、阵列式的蛋白质高效分离和高灵敏度鉴定技术，是蛋白质科学研究亟待解决的关键问题。

尽管采用免疫亲和色谱柱，能够从人血清中一次性去除多种高丰度蛋白质[5]。然而，在很多复杂生物体系，如肝脏中，往往含有几十种甚至更多种高丰度蛋白质。采用大量亲和抗体或特异结合介质不仅技术复杂，而且费用昂贵。因此，亟需发展通用型高丰度蛋白质的去除技术。此外，新型蛋白质印迹材料的研制，将开创从复杂生物体系中选择性去除高丰度蛋白质和富集低丰度蛋白质的新思路。

在对复杂生物样品体系进行高丰度蛋白质的去除和低丰度蛋白质的富集后，为获得高分辨率、高灵敏度和高可靠性的鉴定结果，必须对数量巨大的蛋白质进行分离。国际上通用的二维凝胶电泳-生物质谱法可以分离鉴定出数千种蛋白质[6]。该方法具有无可比拟的高分辨率，但在分离、染色、转移等环节操作困难，而且不适于分离强酸、强碱和强疏水性蛋白质。Yates 等发展的基于多维液相色谱-质谱联用技术的鸟枪法受到了人们的关注[7]。但是该方法在第二维的分离中仅采用单根或并行色谱柱，严重限制了系统的分析通量。阵列多维色谱分离方法的研究，有望成为规模化蛋白质样品分析的重要技术平台之一[8]。此外，鸟枪法将复杂生物体系中所有的蛋白质酶解后再进行分离鉴定，不仅增加了分离的难度，而且蛋白质鉴定可靠性也不够理想。发展蛋白质水平上的多维液相色谱分离、在线酶解和质谱鉴定的技术平台在提高系统的重现性和可靠性方面具有更大

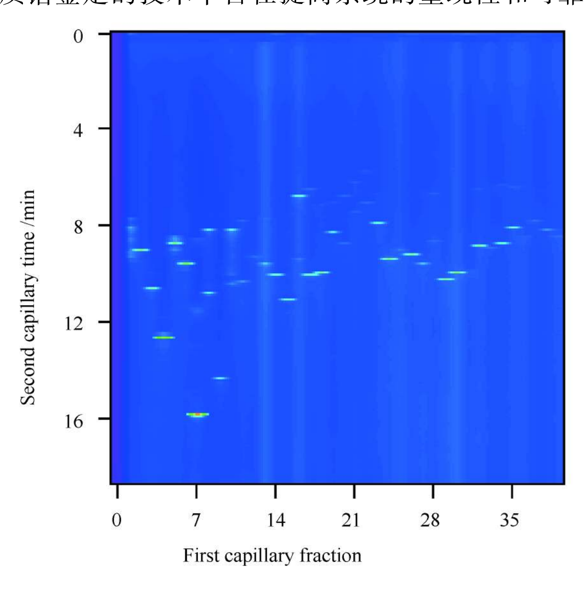


图 1　二维毛细管电泳分离蛋白质酶解多肽图

的潜力。

提高质谱的绝对灵敏度也是提高蛋白质鉴定能力的有效途径之一。目前世界各著名仪器公司对仪器本身研究相当透彻，改进和提高的空间有限。然而在通过发展新型离子化技术和基体材料可以提高复杂生物体系样品鉴定能力，特别是蛋白质的鉴定方面具有很大潜力。显然，在目前蛋白质研究方面亟须发展通量化、规模化、高分辨、高灵敏、高可靠性的分离鉴定创新技术。

参考文献

[1] Tyers M, Mann M. Overview: From genomics to proteomics. Nature, 2003, 422: 193～197

[2] Service R F. Proteomics -public projects gear up to chart the protein landscape. Science, 2003, 302: 1316～1318

[3] Phizicky E, Bastiaens P I H, Zhu H, et al. Protein analysis on a proteomic scale. Nature, 2003, 422: 208～215

[4] Baum R M, Washington C E N. Proteomics builds on genomics success-Effort to identify all human proteins and map their interactions poses huge challenge. Chemical & Engineering News, 2002, 80 (11): 38～39

[5] Goto Y, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K. Polymer nanoparticles covered with phosphorylcholine groups and immobilized with antibody for high-affinity separation of proteins. Biomacromolecules, 2008, 9 (3): 828～833

[6] Erickson B. Science-2-D PAGE gets competition. Anal. Chem., 2000, 72 (7): 262 A～263 A

[7] Lu B, McClatchy D B, Kim J Y, Yates III J R. Strategies for shotgun identification of integral membrane proteins by tandem mass spectrometry. Proteomics, 2008, 8 (in press)

[8] Gu X, Yan G, Deng C, Zhang X. Capillary array reversed-phase liquid chromatography-based Multidimensional separation system coupled with MALDI-TOF-TOF-MS detection for high-throughput proteome analysis. Journal of Proteome Research, 2006, 5: 3186～3196

撰稿人：张玉奎

中国科学院大连化学物理研究所，ykzhang@dicp.ac.cn

蛋白质复合物的大规模分离与鉴定

Large-Scale Separation and Identification of Protein Complexes

随着人类基因组等大量生物体基因组全序列测定的完成，基因组的注释与功能确认已成为生命科学面临的最重要任务之一。全基因组的序列信息并不足以解释及推测细胞的各种生命现象。蛋白质作为生命活动的功能执行体，生物体基因组中绝大部分基因的注释及功能研究将有待于在蛋白质水平上进行揭示与阐述。因此，蛋白质研究已成为新世纪最大的战略资源之一，是国际生命科学研究的战略制高点和竞争焦点[1]。

存储在生物体内不同基因上的各种生命信息经转录、翻译传递到相应的蛋白质上，并使其具有相应的生化特性及生物学活性。然而每个蛋白质并不是独自在细胞中完成被赋予的功能。通常，它在细胞中与其他蛋白质相互作用形成蛋白质复合物，在特定的时间和空间内完成特定的功能。而且，有些蛋白质只有在形成蛋白质复合物后才能发挥出生物学功能，如依赖于构象变化或翻译后修饰的蛋白质[3]。对特定生理状态下生物体内存在的蛋白质复合物进行大规模分析，并逐一鉴定复合物中的各个蛋白质组分，将在更高的层次上揭示细胞中同一生理状态下所有相关蛋白质的物质基础。同时，通过对复合物中蛋白质间相互作用的研究，从一个蛋白到多个蛋白，从一个蛋白质复合物到多个蛋白质复合物，进而将描绘出整个蛋白质组成中蛋白质间相互作用的网络图。只有基于这些作用关系，我们才能从真正意义上阐明一个蛋白质的功能，才有可能研究细胞内某一生理活动中所有相关蛋白质的动态变化及作用机制。另外，蛋白质复合物的大规模分析研究还有助于了解细胞中不同生命活动之间的相互关系，最终了解细胞内各种生理反应的发生及调节机制，揭示生命的本质[2,3]。因此，开展生物体内蛋白质复合物的大规模分离和鉴定的方法学研究对于推动我国蛋白质科学的发展具有重要意义。

目前，对蛋白质复合物的分析大多是采用亲和方法针对体内不同的靶蛋白分别有选择性地提取出相应的蛋白质复合物，然后对其进行质谱鉴定。传统的蛋白质复合物提取方法是基于抗体技术的免疫沉淀法（immunoprecipitation），已被广泛地用于纯化较大的复合物，如人类的剪接体（spliceosome）等。这类方法提取蛋白质复合物的产率较低，需要大量的单克隆抗体；操作步骤耗时长，难以获得不稳定的蛋白质复合物；需要针对不同的复合物重新设计提取步骤。随着亲

和纯化技术和抗原决定簇标签技术的发展，采用经过标签处理的重组蛋白质作为诱饵对蛋白质复合物进行提取的方法应运而生。Rigaut 等[4]首次采用串联亲和纯化（tandem affinity purification，TAP）方法对蛋白质复合物进行研究。采用TAP方法易于得到大量含诱饵蛋白的复合物；诱饵蛋白表达以及蛋白质复合物的形成都接近生理水平；由于采用两步亲和纯化，提高了纯化产物的特异性[5]。但是，这类方法由于需要在宿主细胞中表达带有亲和标签的诱饵蛋白，只能在可以进行基因操作的生物系统中应用；另外，针对每个标签诱饵蛋白要构建截然不同的重组遗传品系，而每个遗传株也需要单独的培养和后续分离分析。基于基因组研究提供的信息，采用 TAP 方法研究啤酒酵母这样相对简单生物体的蛋白质复合物，需要制备上千种能够表达标签诱饵蛋白的遗传株[6]。因此，这类选择性提取方法仍然费力且耗时长，难以应用于复杂生物体中蛋白质复合物的大规模研究。

不预先对样品中的蛋白质复合物进行选择性提取，而直接对样品进行分析可能是提高蛋白质复合物分析通量的解决途径。直接对样品中的蛋白质复合物进行大规模分离和鉴定是一项挑战性很强的课题，主要的科学问题有：如何在构建条件温和、尽量接近生理状态的分离体系的同时，努力提高分离系统的峰容量和分离效率；实验结果与生物信息学计算数据之间如何相互验证等[7,8]。对蛋白质复合物进行大规模直接分析的最大障碍在于能否对生物体内种类和表达量存在巨大差异的蛋白质和蛋白质复合物进行有效地区分。因此，建立高效的分离系统和可信的鉴定系统是解决问题的关键[9,10]。

针对生物体内蛋白质复合物的大规模分析是一项多学科交叉的研究课题，涉及化学、生物、信息等众多的学科背景。发展高效、高可信度的蛋白质复合物直接分离和鉴定的技术和方法在提高蛋白质复合物样品分析的规模化方面具有更大的潜力。通过发展具有我国自主知识产权的高效、高通量、高可信度的蛋白质复合物大规模分析技术，将有助于推动我国蛋白质科学研究的深入发展，并为取得在国际上的领先地位提供重要的技术支撑。

参 考 文 献

[1] Fields S. Proteomics in genomeland. Science，2001，291：1221～1224

[2] Robinson C V，Sali A，Baumeister W. The molecular sociology of the cell. Nature，2007，450：973～982

[3] Alber F，Dokudovskaya S，Veenhoff L M，et al. Determining the architectures of macromolecular assemblies. Nature，2007，450：683～694

[4] Rigaut G，Shevchenko A，Rutz B，Wilm M，Mann M，Seraphin B. A generic protein purification method for protein complex characterization and proteome exploration. Nat. Biotechnol.，1999，17：1030～1032

[5] Krogan N J，Cagney G，Yu H，et al. Global landscape of protein complexes in the yeast Saccharomyces cerevisiae. Nature，2006，440：637～643
[6] Gavin A C，Aloy P，Grandi P，et al. Proteome survey reveals modularity of the yeast cell machinery. Nature，2006，440：631～636
[7] Dong M，Yang L L，Williams K，Fisher J S，et al. A "tagless" strategy for identification of stable protein complexes genome-wide by multidimensional orthogonal chromatographic separation and iTRAQ reagent tracking. J. Proteome Res.，2008，7：1836～1849
[8] Musso G A，Zhang Z，Emili A. Experimental and computational procedures for the assessment of protein complexes on a genome-wide scale. Chem. Rev.，2007，107：3585～3600
[9] Ruotolo B T，Benesch J L P，Sandercock A M，Hyung S，Robinson C V. Ion mobility-mass spectrometry analysis of large protein complexes. Nat. Protoc.，2008，3：1139～1152
[10] Gingras A C，Gstaiger M，Raught B，Aebersold R. Analysis of protein complexes using mass spectrometry. Nature Rev. Mol. Cell Biol.，2007，8：645～654

撰稿人：厉 欣 邹汉法
中国科学院大连化学物理研究所，hanfazou@dicp.ac.cn

广谱性手性化合物分离分析方法

General Method of Separation and Analysis of Chiral Compounds

手性是自然界的本质属性，与生命的起源密切相关。手性表示物体与其镜像体不能够完全重叠的性质，就如同我们左手和右手，两者互为镜像，但是不能完全重叠（如图 1）。手性是一种普遍的自然界现象，在生物界手性同样是普遍的现象。比如，葡萄园里蜗牛壳的螺纹大都是朝着右旋的方向生长，另有约两万分之一是朝左旋的方向生长。含有一个手性中心（连有四个不同基团的饱和碳原子）的化合物有两个互为镜像的异构体，称为对映异构体或旋光异构体。其中一个为左旋，另一个为右旋。含有多个手性中心的分子就有多对对映异构体。自然界中存在很多手性化合物，如图 1 所示的酒石酸。

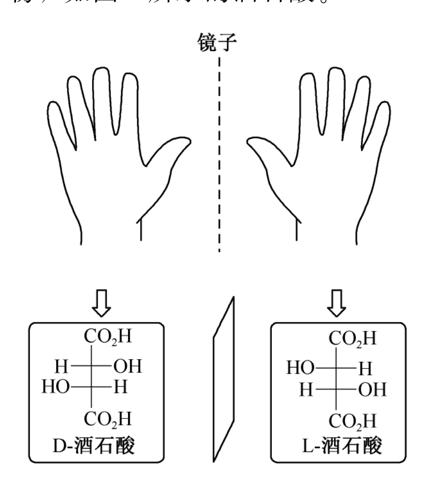


图 1　手性和手性化合物举例

对于生物分子手性的起源，长期以来存在着两类观点，一是把它归因于地球上或自然界中某种不对称的驱动力，二是把它归因于非线性化学动力学的对称性自发破缺现象。而确切的手性起源尚无定论，需要研究者进一步不懈的探索和发现[1, 2]。

生命活动中涉及的许多生物学活性是通过分子识别来实现的，而这一过程依赖于严格的手性匹配，如药物进入人体后，先与酶、核酸等靶点立体选择性匹

配，发生相互作用后才能产生效用。同时，手性问题也与生命过程密切相关，自然界中组成蛋白质的 20 种氨基酸（除甘氨酸外）全部为 L 型，组成 RNA、DNA 中的核糖却全部为 D 型。此外，合成药物中 90%以上是以外消旋体形式存在的，但不同的旋光异构体表现出来的药性却并不一样，其中一个对映体有疗效作用，而另一个对映体可能疗效很低或者没有疗效，甚至会产生副作用。如 20 世纪 50 年代中期德国推出一种名叫“沙利度胺”的药（在中国叫反应停），很受孕妇的青睐。但是不久就发现服用此药的孕妇生出的婴儿出现畸胎。全世界约有 1.2 万名婴儿因沙利度胺而致畸。1961 年该药从市场上撤销。沙利度胺（thalidomide）具有一个手性碳原子（图 2），后来的研究发现，消旋体中 *R*-反应停具有镇静作用，而它的对映体 *S*-反应停是致畸的罪魁祸首。进一步的研究表明原因出自代谢产物。*S*-反应停的二酰亚胺进行酶促水解，生成邻苯二甲酰亚胺基戊二酸，后者可渗入胎盘，干扰胎儿的谷氨酸类物质转变为叶酸的生化反应，从而干扰胎儿发育，造成畸胎。而 *R*-（+）-异构体不易与代谢水解的酶结合，不会产生相同的代谢产物。这一惨痛的教训促使人们关注手性药物立体异构体之间不同的药理和毒理作用。事实上，目前市售药物大多数具有手性，这些药物也被称之为手性药物。因此，手性对映体的有效拆分问题切实地摆在包括化学工作者在内的科学家的面前。然而，对映异构体的理化性质极为相近，其分离难度很大；不同手性对映体间结构各异，使得针对某个化合物的手性分析方法，很难直接应用于其他结构的手性化合物的分离，因而不具备通用性。因此，如何建立通用的手性拆分方法，方便快速地实现手性化合物的分离，对于生命分析化学和医药研发都具有非常重要的意义，也是分析化学家面临的严峻挑战之一。

S-异构体　　*R*-异构体

图 2　沙利度胺的结构

目前，对于手性对映体的拆分主要有两种方法，一种为间接法，即先将对映异构体衍生化为非对映异构体，进而实现分离；另一种为直接法，即通过对映异构体与手性选择剂间形成临时的非对映异构体，当所形成的临时非对映异构体的结合常数不同或其迁移速率不同时即可实现分离。在手性识别过程中通常遵循“三点相互作用”分离原理。而当添加一种手性选择剂不能实现有效分离时，可

同时添加两种或多种手性选择剂进行分离。上述两种手性对映体的拆分主要借助不同的仪器手段来完成，主要有色谱法、质谱法（MS）以及微流控技术（microfluidics）等。

色谱法对手性对映体的分离主要是通过将手性选择剂引入到流动相或将手性选择剂作为固定相来实现分离，具体可分为气相色谱法（GC），液相色谱法（LC），超临界流体法（SFC）和毛细管电泳法（CE）等。

GC的特点是可实现对可挥发、热稳定、沸点较低的手性化合物进行简单、快速、灵敏、可重现的分离[3]。然而，它对热不稳定、难挥发的化合物如多肽和蛋白质的分离局限性，使其在手性化合物拆分方面的应用受到了限制。相比之下，LC法的分离对象范围非常宽，几乎涵盖了所有已知化合物，在手性拆分领域应用非常广泛。但通常手性色谱柱价格都非常昂贵，使得分离的成本很高，这构成了制约其应用的主要原因。1985年Mourier等[4]首次将SFC应用于手性异构体的分离，此后，便得到了飞速的发展。几乎所有GC和LC中涉及的手性选择剂都可以成功地用于SFC的手性分离，且分离方法简便、快速，高效。虽然SFC不能完全替代GC和LC进行手性药物的分离，但是可以作为其重要的补充技术。CE作为20世纪80年代兴起的一种新的微分离分析技术，与传统的LC法相比，具有快速、高效、微量、多模式、分析成本低、环境友好等显著优势，1985年Gassmann等发表了第一篇CE用于手性化合物分离的文章[5]，自此它在手性分离领域中得以广泛应用，主要方法是将手性选择剂添加到缓冲液实现对映异构体的分离[6]。比如，图3是CE分离植物激素茉莉酸的两对对映体的结果。

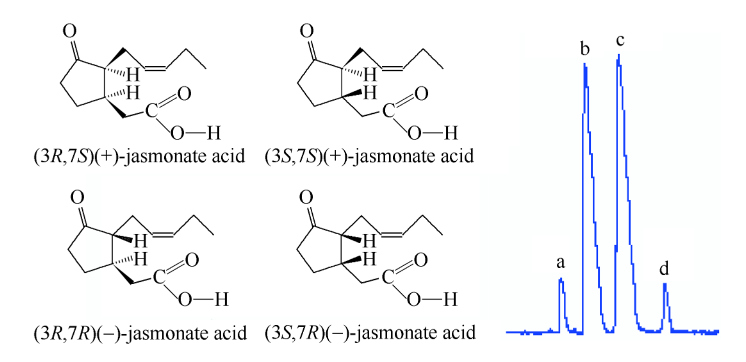


图3　茉莉酸对映异构体结构以及CE手性分离图

MS以其快速、灵敏、所需样品量少的特点近年来在手性识别领域的应用越来越多。主要通过两种方法：一是在线GC-MS、LC-MS以及CE-MS联用技术分离；二是通过手性异构体与手性选择剂形成的非对映异构体具有不同的离子化效率进而通过质谱检测实现分离[7]。

微流控芯片技术自 20 世纪 90 年代末在手性分离中开始应用[8]。与传统的 LC 和 CE 分离手性化合物方法相比，微流控装置使方法优化更简单易行，从而节约了分析时间。另外，因为微流控装置使用的样品和缓冲液的量都非常少，使得方法更加经济，并且在高通量筛选等应用方面具备潜在优势。但通常被测样品须衍生化才能被检测，因而研究者需要在检测模式上对其进一步加以改进[9]。

手性拆分过程中用到的固定相根据其作用机制大致可分为如下几种：①通过氢键、π-π 或偶极等相互作用进行拆分的手性固定相，如：*N*-硝基苯甲酰基氨基酸或 *N*-萘基氨基酸酯手性固定相；②通过吸引和包合作用进行拆分的手性固定相，如：纤维素衍生物手性固定相；③具有手性空穴的手性固定相，主要有分子印迹[10]，环糊精，冠醚等；④通过疏水和极性相互作用进行手性拆分的手性固定相。尽管如此，现有的手性选择剂由于价格昂贵，合成过程相对复杂，且只对某些手性异构体有特异性的识别，因而并不具有通用性。

采用现代分析手段已经实现了对部分手性化合物的分离，并能对复杂基质中如生物样品和代谢产物中的手性化合物进行定性和定量分析。但是，就分离机理而言，大多还只是经验性的总结和定性的推测，现在还没有一种广泛认可的、能够定量描述的、指导手性拆分的理论。而现有方法普遍专属性强、耗时，如何建立简单、快速、有效、通用的，即广谱性手性化合物分离分析方法仍是一项艰难的课题。

色谱和 CE 等技术对化合物的分离主要基于以下几方面：沸点不同（以温度控制分离），疏水性不同（与固定相间相互作用控制分离），电性质不同（淌度决定分离），尺寸不同（以排阻实现分离），手性不同（手性环境实现分离）。那么，手性化合物对映体的不同主要表现在作用不同和旋光度不同，前者可通过手性固定相实现分离，但是，方法不通用且条件优化比较耗时。是否可能建立一个不同的旋光环境从而实现广谱性手性分离呢？这一问题值得分析化学家共同思考。

参 考 文 献

[1] Kondepudi D K, Nelson G W. Chiral symmetry breaking in nonequilibrium systems. Phys. Rev. Lett., 1983, 50: 1023～1026

[2] Garay A S. Origin and role of optical isomery in life. Nature, 1968, 219: 338～340

[3] Schurig V, Nowotny H P. Gas chromatographic separation of enantiomers on cyclodextrin derivatives, Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 1990, 29: 939～957

[4] Mourier P A, Eliot E, Caude M H, Rosset R H, Tambuté A G. Supercritical and subcritical fluid chromatography on a chiral stationary phase for the resolution of phosphine oxide enantiomers. Anal. Chem., 1985, 57: 2819～2823

[5] Gassmann E, Kuo J E, Zare R N. Electrokinetic separation of chiral compounds. Science, 1985, 230: 813～814

[6] Kahle K A, Foley J P. Review of aqueous chiral electrokinetic chromatography (EKC) with an emphasis on chiral microemulsion EKC. Electrophoresis, 2007, 28: 2503～2526
[7] 陆豪杰，郭寅龙. 手性分子识别的质谱研究进展. 分析测试技术与仪器，2002，8：65
[8] Rodŕguez I, Jin L J, Li S F. High-speed chiral separations on microchip electrophoresis devices. Electrophoresis, 2000, 21: 211
[9] Mangelings D, Heyden Y V. High-throughput screening and optimization approaches for chiral compounds by means of microfluidic devices. Comb Chem High Throughput Screen, 2007, 10: 317～325
[10] Fischer L, Muller R, Ekberg B, Mosbach K. Direct enantioseparation of beta-adrenergic blockers using a chiral stationary phase prepared by molecular imprinting. J. Amer. Chem. Soc., 1991, 113: 9358～9360

撰稿人：白　玉　刘虎威
北京大学化学与分子工程学院，yu.bai@pku.edu.cn，hwliu@pku.edu.cn

基于完整蛋白质的复杂体系全蛋白质组快速、灵敏定量技术

Fast and Sensitive Quantitative Proteomic Technique for Intact Proteins

随着基于质谱技术的方法用于大规模解析组织、细胞、亚细胞的蛋白质，后基因组时代针对蛋白质组研究的方法学的发展将最终帮助我们实现对生理、病理过程的认识以及开发应用于临床的新技术[1]。蛋白质组（proteome）的概念最先由 Wilkins 于 1994 年提出，并定义为由一个基因组（genome），或一个细胞、组织表达的所有蛋白质。与基因组不同的是，一个生物体的蛋白质组随着时间和空间的变化而变化。一个基因可以以多种 mRNA 形式剪接，并且同一蛋白可能以许多形式进行翻译后的修饰，故蛋白质组的复杂性要远大于其对应的基因组。我们知道，生物体生理功能的实现依靠的是生命活动的执行体——蛋白质组永不停息的变化：蛋白质的合成、修饰、降解和蛋白复合体的组装、解离。翻译后修饰是蛋白质合成后执行基本生理活动的物质基础，已知蛋白质有 300 多种翻译后修饰（包括甲基化、氧化、乙酰化、磷酸化、糖基化、泛酸化等），其动态变化支配了信号通路并调控整个生命机体（如图 1）。蛋白翻译后修饰的量变化成为基于蛋白质组学的生物学研究的核心[2]。

包含了各种修饰的全蛋白质组的超灵敏鉴定性和定量技术将会使得基于空间的细胞生物学在组织、亚细胞器水平和基于时间动态变化的分子生物学中信号网络的[3～5]完整蛋白质全定量成为可能，从而在蛋白质水平实现对生命过程的理解。全蛋白质组的快速定量技术的实现也使得蛋白质水平的生物学从定性跃升为定量，成为一门真正的科学。

两种软电离技术——基质辅助激光解吸离子化和电喷雾离子化的出现使得大分子能够离子化成气态，使得蛋白质的质谱分析成为可能[6]。相应的原来针对小分子的质量分析器和裂解模式用在了蛋白质分析的生物质谱中，而原有的质量分析器与裂解模式组合的串联质谱最优分子量检测范围（～2 kDa）仍然低于自然状态下蛋白质分子量（>10 kDa）。因此，通过特异性酶切蛋白成肽段，将实验获得的图谱和基于基因组转录后数据库中酶切肽段的理论图谱进行比对，按照一定的打分算法，找出数据库中符合一定假阳性率的与实验图谱最匹配的肽段或蛋白质，这就是所谓的“从下往上间接鉴定（bottom-up)”策略。但是，大量的未知翻译后修饰组合的存在以及同位素分布使得我们构建的理论数据库很不完全，

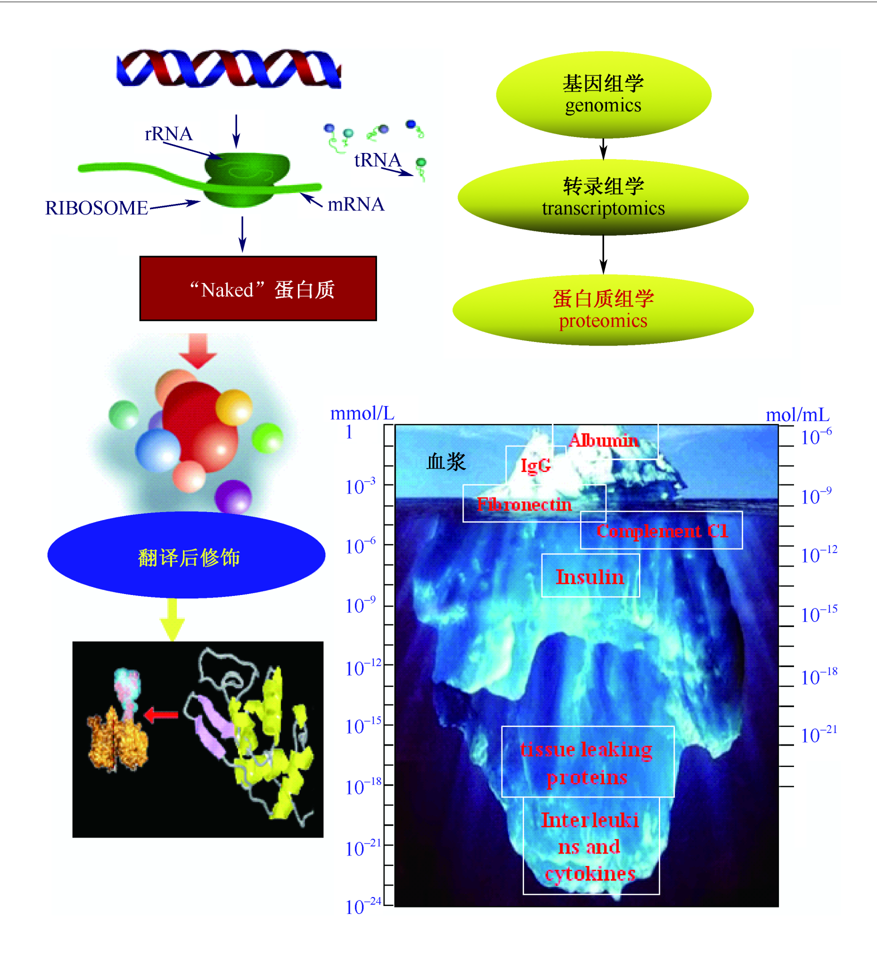


图 1　蛋白质的翻译后修饰和宽动态范围构成了高度复杂的蛋白质组

我们很难构建含有各种修饰组合的理论数据库，这是基于质谱的蛋白质组学的计算生物学的最大挑战。

随着断裂模式和质量分析器的发展，可以对包含各种修饰的完整蛋白质直接鉴定，也就是“从上往下（top-down）”策略。Top-down 策略中仪器发展的关键是前端完整蛋白质的快速高效分离富集，另外肽段解离技术的发展使得完整蛋白质的快速断裂成为可能，傅里叶变换离子回旋共振质量分析器和 Orbitrap 质量分析器的发展使得目前的质谱准确度达到 1～2 ppm，理论数据库的构建需要考虑比 bottom-up 更多的因素，例如密码子多态性。

原有的蛋白质组定量技术都是基于 bottom-up 的肽段定量技术，主要包括基于肽段标记[7,8]和非标定量[9]，这些定量技术除了涉及上述鉴定中的问题外，还有不能解决蛋白质翻译后修饰的动态变化以及异构体的区分和定量等问题。

傅里叶变换离子回旋共振质量分析器和 Orbitrap 质量分析器的发展使得更高灵敏度的质谱仪的出现成为可能。新的裂解模式——电子捕获解离（ECD）和电子转移解离（ETD）的出现使得大分子量蛋白质的离子化效率大大提高，这些技术的组合使得基于 top-down 策略的完整蛋白质通量化直接鉴定成为可能，目前已有少量规模化鉴定的报道[10,11]。基于 bottom-up 的肽段定量技术日趋成熟[9,11]，与 top-down 策略相互补充[12]，加速了对蛋白质组的理解。

实现基于完整蛋白质的全蛋白质组的快速、灵敏的定量，还存在以下目前难以突破的难点：质谱仪中蛋白质的快速充分预分离技术；质谱检测灵敏度、准确度、分辨率、扫描速率的提高；完整蛋白质离子化模式和裂解模式的发展；质谱技术之间的杂交组合；基于完整蛋白质的定量技术的发展，标准蛋白的快速合成；蛋白质解析所要求的生物信息学的发展；定量过程所需时间的缩短。

总之，通过以生物质谱为核心的分析仪器以及相应方法学的不断创新，快速、灵敏地实现蛋白质组的定量，必将大大推动人们对整个生理活动的认识，在此基础上深入研究人类重大疾病发生机理和发展过程中蛋白量的改变，找到比现有方法更早诊断的生物标志物，为及早诊断创造更好机会，造福人类的健康。

参 考 文 献

[1] 钱小红，贺福初. 蛋白质组学：理论与方法. 北京：科学出版社，2003

[2] Mann M，Jensen ON. Proteomic analysis of post-translational modifications. Nat Biotechnol.，2003，21 (3)：255～261

[3] Westermann S，Weber K. Post-translational modifications regulate microtubule function. Nat Rev Mol Cell Biol.，2003，4 (12)：938～947

[4] Walsh G，Jefferis R. Post-translational modifications in the context of therapeutic proteins. Nat Biotechnol.，2006，24 (10)：1241～1252

[5] Wightman R M. Probing cellular chemistry in biological systems with microelectrodes. Science，2006，311：1570～1574

[6] Aebersold R，Mann M. Mass spectrometry-based proteomics. Nature，2003，422：198～207

[7] Liu H，Zhang Y，Wang J，Wang D，Zhou C，Cai Y，Qian X. Method for quantitative proteomics research by using metal element chelated tags coupled with mass spectrometry. Anal Chem.，2006，78 (18)：6614～6621

[8] Liu H，Zhang Y，Meng L，Qin P，Wei J，Jia W，Li X，Cai Y，Qian X. Non-gel-based dual ^{18}O labeling quantitative proteomics strategy. Anal. Chem.，2007，79 (20)：7700～7707

[9] Mallick P，Schirle M，Chen S S，Flory M R，Lee H，Martin D，Ranish J，Raught B，Schmitt R，Werner T，Kuster B，Aebersold R. Computational prediction of proteotypic peptides for quantitative proteomics. Nat Biotechnol.，2007，25 (1)：125～131

[10] Chi A，Bai D L，Geer，L Y，Shabanowitz J，Hunt D F. Analysis of intact proteins on a

chromatographic time scale by electron transfer dissociation tandem mass spectrometry. Int. J. Mass Spectrom., 2007, 259: 197～203

[11] Macek B, Waanders L F, Olsen J V, Mann M. Top down protein sequencing and MS3 on a hybrid linear quadrupole ion trap-orbitrap mass spectrometer. Mol. Cell. Proteomics, 2006, 5: 949～958

[12] Deterding L J, Bhattacharjee S, Ramirez D C, Mason R P, Tomer K B. Top-down and bottom-up mass spectrometric characterization of human myoglobin-centered free radicals induced by oxidative damage. Anal Chem., 2007, 79 (16): 6236～6248

撰稿人：刘科辉　钱小红

军事医学科学院放射医学研究所蛋白质组学国家重点实验室，qianxh@nic. bmi. ac. cn

生物大分子结构的 NMR 解析

NMR Approach for Structural Determination of Biological Macromolecules

核磁共振是测定蛋白质结构的强有力工具之一，尤其适合于难结晶的蛋白质结构测定和蛋白质弱相互作用研究。然而核磁共振解析生物大分子的结构是以高质量和高分辨率的 NMR 谱的获得为基础，随着生物大分子的分子量增大，NMR 谱图的质量不断受到影响，生物大分子的结构解析越来越困难。存在的主要问题有：①随着目标分子的分子量增大，NMR 谱峰数目不断增加，复杂程度加剧，谱峰重叠严重；②由于大分子 NMR 谱峰的横向弛豫时间常数随着分子量的增加而迅速减小，而 NMR 谱的共振信号的线宽和其横向弛豫时间常数成反比，因此随着分子量增加，NMR 谱峰宽化加剧，灵敏度降低，如图 1 所示。

NMR 解析生物大分子结构的发展是不断突破分子量限制的过程。最初 NMR 解析生物大分子结构是从二维核磁共振实验开始的，主要通过二维同核相关谱

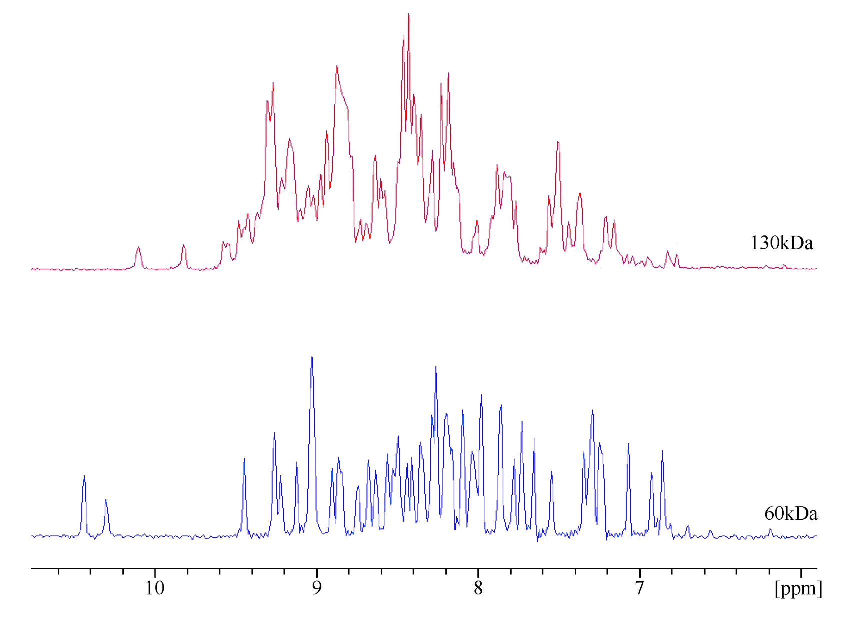


图 1　不同分子量蛋白质氨基质子信号比较

NMR 图谱来自相应蛋白质的 ^1H-^{15}N HSQC 谱。从图中可以明显看到随着分子量增大，蛋白质信号重叠加剧，谱峰展宽，灵敏度降低

(correlation spectroscopy，COSY，total correlation spectroscopy，TOCSY）和 NOE（nuclear overhausen effects）谱结合解析分子质量在 10 kDa 以下的蛋白质结构。但是随着分子质量增大（>10 kDa)，谱峰数目增加，重叠加剧，二维谱已经无法应对，随之产生了更高维的 NMR 多维谱技术，如三维同核相关谱 COSY-TOCSY 等，通过将谱峰分散在更高维空间来降低谱峰重叠现象。但是，^{1}H 谱通常分散在很窄的范围（−1～12 ppm)，重叠仍然严重。对此，异核相关谱的采用极大提高了实验的分辨率（COSY-HMQC 等)，因为蛋白质等生物大分子的^{15}N 和^{13}C 谱相对^{1}H 谱更加分散，异核多维谱通过在间接维采用^{13}C 或者^{15}N 的进动，使得谱峰分散在更为广泛的空间，极大地降低了谱峰重叠的概率，但是由于^{13}C 和^{15}N 等的天然丰度很低，此类实验灵敏度受到很大影响。随着各种^{13}C，^{15}N 等同位素标记技术的产生以及不断完善，异核相关实验的灵敏度有了很大提高，同时产生了更多的异核三共振实验，目前对于生物大分子的结构解析主要就是由异核三共振多维谱实验来完成，如 HNCA，HN(CO)CA 等［HN 表示氨基 N，CA 表示 α 位 C，CO 表示羰基 C，HNCA 表示信号传递的方式是从 HN 直接到 CA，而 HN(CO)CA 表示信号传递是从 HN 到 CO 再到 CA，HNCA 可以观测到 HN_i 和其所在氨基酸的 $C\alpha_i$ 和前一个氨基酸的 $C\alpha_{i-1}$ 的关联，而 HN(CO)CA 仅能观测到 HN_i 和其前一个氨基酸的 $C\alpha_{i-1}$ 的关联，i 表示氨基酸的序号，因此两者相比较就可以实现对氨基酸主链信号的识别归属］。另外，各种选择性标记技术仍在不断进步，如部分氘代、选择性氨基酸标记技术等，可以使得重叠现象进一步减小。

此外，和谱峰重叠问题一样，对于大分子的 NMR 灵敏度降低问题，人们也在不断寻求解决方法。随着谱仪技术的推进，如高场仪器等的采用，特别是低温探头的应用，NMR 实验的灵敏度增加了约 3 倍。另外，令人关注的是横向弛豫优化 TROSY 等技术的应用（transverse relaxation optimized spectroscopy，TROSY，cross-correlation relaxation-enhanced polarization transfer，CRINEPT 等)，这些技术通过对谱线较窄的耦合裂分信号的选择性检测，极大地提高了 NMR 谱的灵敏度和分辨率[1,2]。因为化学位移各向异性以及耦极-耦极相互作用等，可以使 J 耦合所造成的 NMR 谱峰的弛豫时间各不相同，有的谱峰展宽，有的谱峰窄化。而普通的 NMR 实验（如 HSQC）主要通过去偶，检测所有的弛豫组分，因而信号较宽，而通过弛豫时间优化技术，研究者可以选择性检测横向弛豫时间最长，谱线明显窄化的谱峰，因而可使相应的 NMR 实验的信噪比显著增加，重叠现象降低。所以，近年来，随着横向弛豫优化技术的采用，可解析生物大分子的分子量成倍增加，NMR 的应用范围不断扩大。

但是，生物大分子结构归属的分子量限制仍然有待新的突破，因为 NMR 结构解析技术目前仍然主要依靠异核三共振实验，由于生物大分子的横向弛豫随着分子量的增加而迅速减小，相应实验的灵敏度急剧降低，即使采用 TROSY 等技术，解析生物大分子结构的三共振实验对于 200～300 kDa 的生物大分子仍然存

在很大的困难[3,4]。最新报道的依靠 NOE 实验完成谱峰归属以及大分子结构解析的方法，可解析的生物大分子的分子量可达 65 kDa[5]。另外，依靠支链分析技术解析生物大分子的结构或者功能。如全氘代样品在部分甲基的质子化后，可以通过对甲基的观测获得大分子的结构和动力学信息[6,7]，目前已经实现对分子量达到 670 kDa 蛋白质的甲基支链动力学分析[8,9]。但是由于甲基信号的归属仍然依靠 NOE 实验而难以通过键合传递模式获得，因此难以传递到其所在氨基酸的 NH 基团，灵敏度低，难于归属，用于结构解析仍然有待发展。

总之，NMR 能够解析生物大分子的能力仍然在不断扩展，但是，弛豫所造成的灵敏度问题依然是 NMR 面临的重要挑战。如何不断突破生物大分子的分子量限制依然是核磁共振需要面临的主要困难之一。

参 考 文 献

[1] Pervushin K，Riek R，Wider G，Wüthrich K. Attenuated T_2 relaxation by mutual cancellation of dipole-dipole coupling and chemical shift anisotropy indicates an avenue to NMR structures of very large biological macromolecules in solution. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94，1997：12366～12371

[2] Riek R，Wider G，Pervushin K，Wüthrich K. Polarization transfer by crosscorrelated relaxation in solution NMR with very large molecules. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96，1999：4918～4923

[3] Braun D，Wüthrich K，Wider G. Dissection of heteronuclear NMR experiments for studies of magnetization transfer efficiencies. J. Magn. Reson. 2003，165：89～94

[4] Chung J，Kroon G. ^{1}H，^{15}N，^{13}C-triple resonance NMR of very large systems at 900 MHz. J. Magn. Reson. 2003，163：360～368

[5] Xu Y，Zheng Y，Fan J S，Yang D W. A new strategy for structure determination of large proteins in solution without deuteration. Nature. Methods. 2006，3 (11)：931～937

[6] Fernandez C，Wider G. TROSY in NMR studies of the structure and function of large biological macromolecules. Curr. Opin. Struct. Biol. 2003，13：570～580

[7] Kreishman-Deitrick M，Egile C，Hoyt D W，Ford J J，Li R，Rosen M K. NMR analysis of methyl groups at 100-500 kDa：Model systems and Arp2/3 complex. Biochemistry，2003，42：8579～8586

[8] Sprangers R，Kay L E. Quantitative dynamics and binding studies of the 20S proteasome by NMR. Nature，2007，445 (7128)：618～622

[9] Sprangers R，Velyvis A，Kay L E. Solution NMR of supramolecular complexes：providing new insights into function. Nat Methods，2007，4 (9)：697～703

撰稿人：张 许 刘买利

中国科学院武汉物理与数学研究所，ml.liu@wipm.ac.cn

基于核磁共振的代谢组学分析技术

NMR-Based Metabonomic Technologies

人类基因组计划的完成和蛋白质组学计划的启动，加深了人们对生命现象的认识，促进了对疾病和毒性机理的探究进程。但蛋白质组学、基因组学研究并不是人类认识生命现象的全部，也不直接提供疾病诊断、药理疗效和副作用的真实世界终端信息。实际上，有时候毒理、病理和药理效应可能与基因的改变和蛋白质的合成完全不相关，这样从基因组和蛋白质组角度考虑到的反应可能得不到准确信息，至少不是全部。但是，所有的生理病理状态的改变都会由于直接的（生物）化学反应，或通过与控制代谢的酶或核酸相结合，而引起内源生化物质在种类、浓度、代谢通量等方面的变化。这样生物体中由于中毒或代谢失常而引起的细胞功能异常一定会反映在血浆、尿液等生物体液或者器官组织中代谢物成分的变化中。要检测生物样品中的具有重要生理意义的微量物质，选择合适的分析方法至关重要。因此，随着后基因组时代的到来，科学家把生物小分子重新纳入了研究视野，并且从生命大科学的角度提出了新的研究策略——代谢组学。

代谢组学（metabonomics）是一门系统研究新陈代谢过程中代谢产物的变化规律、揭示生命代谢活动本质的新兴学科[1]。代谢组学的概念来源于代谢组，代谢组是指某一生物体系（如细胞，组织或生物体）所含内源性代谢物质的整体，代谢组学则是关于生物体内源性代谢物质整体（代谢组）及其所受内在或外在因素影响的科学[2]。作为最新的属于“-omics”类型的生命大科学，代谢组学与把生物大分子作为主要研究对象的基因组学和蛋白质组学有着明显的区别。在代谢组的研究中，其研究对象包括了各种类型的化合物，既有与四类生物大分子——核酸、蛋白质、多糖和脂相关的生物小分子，如碱基、氨基酸和单糖，也包括了其他类型的有机分子，如维生素和乙酰胆碱，此外，还包括了许多种类的无机分子，如一氧化氮等。代谢组学的主要研究体系有生物体液、生物组织及单个细胞的代谢组，利用现代的分析技术，如核磁共振（NMR）、液相色谱-质谱联用技术（LC-MS）、气相色谱-质谱技术（GC-MS）等，以组群指标分析为基础，以高通量检测和多变量数据处理为手段，以信息建模与系统整合为目标，得出其中的系统生物学信息，因此是系统生物学（systems biology）的一个重要组成部分。

在所用的分析技术平台中，基于核磁共振的代谢组学由于其独有的优点，成

为应用最广泛的代谢组学方法。此方法的优点包括：① NMR 样品只需要简单的预处理，尿液和血清是经常使用的样品；②具有无创伤性，不会破坏样品的结构和性质（便于活体、原位的动态检测）；③可在接近生理条件下进行实验，可在一定的温度和缓冲液范围内选择实验条件；④对代谢组中的代谢物质可以进行一次性同步检测；⑤检测具有优异的可重现性，检测信号携带着丰富的分子信息，可以简便地确定代谢物质的结构；⑥具有简便而良好的定量效果；⑦检测不受样品具体形态的限制（如体液，组织）。

代谢组学所研究的正是生物代谢组对内源性和外源性刺激因素应答的分子基础，因此是研究疾病生理、疾病预警、早期诊断的重要新思路[3]。在国际上，核磁共振代谢组学方法已成为药物代谢[4]、毒理研究[5]及疾病诊断[6]中的重要手段，并且在新药开发[7]、中医药现代化[8]、功能基因组学[9]等科学领域中都有着极其广泛和重要的应用前景，是一门充满朝气的学科。其中最值得一提的工作是 COMET（consortium for metabonomic toxicology）项目[5]。英国伦敦帝国理工学院的 Nicholson 研究小组和六家制药公司联合组成了联盟，主要利用 NMR 技术、模式识别和专家系统，以 150 多种已知肝肾毒性化合物的病理效应对被检测的生物组织进行分类，进而对广泛模型化合物进行评价和安全性预测。

从系统和综合的观念出发探索生命现象的本质规律已日益成为生命科学研究的主流。在近几年的研究中，人们已经意识到，共生菌群通过与肝脏和免疫系统的相互作用，在系统水平直接影响食物/药物的吸收、储存和能量获取，并且肠道菌群微生物与宿主代谢相互作用并影响宿主的健康和参与药物的代谢（见图 1）[10]。在系统生物学逐步渗透进入各个经典生命学科的同时，一个将现代医学和系统生物学紧密结合、以研究包括病理和药理为导向、以疾病预测、防治和个性化医学为目标的医学研究体系——“系统生物医学”（在我国）的应运而生成为必然。它直接以宿主体液和组织以及共生菌群的代谢组作为研究对象，采用自上而下式的思路研究疾病整体、生化网络、通路、代谢产物及分子靶标，通过综合使用各类大规模信息提取和处理技术，采用健康和疾病系统的比较研究策略，结合遗传和环境的扰动实验，动态分析生物网络在常态和病态下的结构组成和动力学参数，通过数学建模探讨其控制规律和设计原理，最终阐明疾病生理/药理的发生、发展和转归的机制。

鉴于此，发展代谢组学海量数据解析关键技术，建立一个具有集成化、自动化、标准化和可视化的基于核磁共振的代谢组学高通量表征技术平台，并以整体性的自上而下式的系统生物医学思想为指导，通过计算生物学手段整合关于病生理状态下的研究数据，全面获取相关代谢途径和调控网络等生物学信息，找出相关的代谢谱和分子标志物（群），并进而发现有临床应用前景（如可用于疾病早

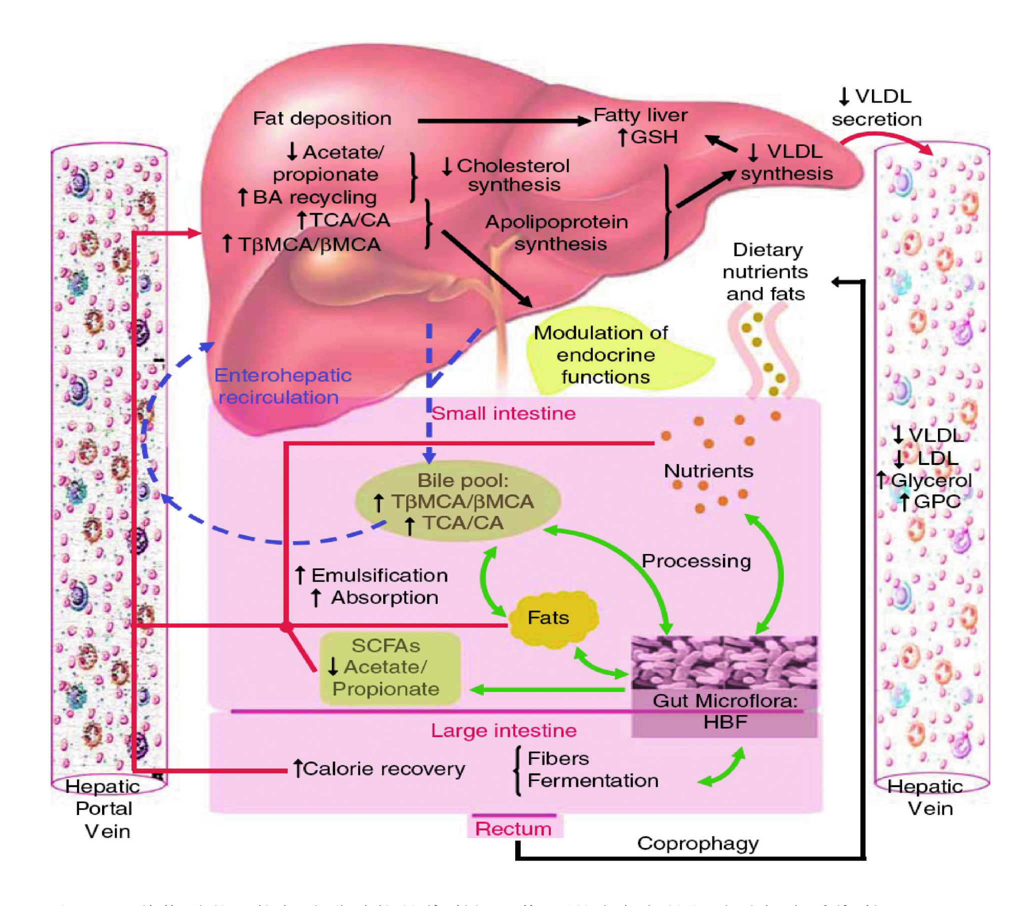


图 1　肠道菌群微生物与哺乳动物的代谢相互作用影响宿主的胆汁酸与脂质代谢

The bacterial reprocessing of the bile acid pool and regulation of bile acid metabolism by bacterial SCFAs affect significantly the enterohepatic recirculation and the systemic lipid metabolism, that is, emulsification, absorption, transport of dietary fats. The gut bacterial-induced regulation of enterohepatic recirculation also led to a physiological regulation of oxidative stress (glutathione), reprocessing of fatty acids (deposition, apoprotein and VLDL synthesis) and VLDL secretion from the liver, which result in controlling the influx and efflux of fatty acids in the liver. BA, bile acids; CA, cholic acid; GPC, glycerophosphorylcholine; GSH, glutathione; HBF, human baby flora; LDL, low-density lipoproteins; βMCA, β-muricholic acid; SCFAs, short-chain fatty acids; TβMCA, tauro-β-muricholic acid; TCA, taurocholic acid; VLDL, very low-density lipoproteins.[10]

期诊断、疾病临床分型、药物治疗评价等方面）的疾病代谢表达谱，必将成为 21 世纪生命科学发展的必然趋势。

国内代谢组学的发展才刚刚开始，还有许多基础工作有待完善。在这个过程中，工作的重点和关键问题包括：核磁共振实验方法的选择和优化、建立共生菌群代谢作用分析平台、实现宿主遗传性和菌群结构的标准化、对代谢组学数据统

计方法的选择和改进、进行相应代谢响应的特性研究、基本生物学信息数据库的建立及相应的标准规程和操作规范的制定。另外，除了核磁共振以外，可以与基于高效液相色谱和质谱的代谢组学技术进行优势互补，它们的相互补充，将会使代谢组学得到更加丰富和快速的发展。有理由相信，代谢组学将会在病生理评价、药物代谢、营养分析、疾病预测和诊断等与人类的健康密切相关的领域发挥越来越大的作用。

参 考 文 献

[1] Nicholson J K, Wilson I D. Understanding ‘global’ systems biology: metabonomics and the continuum of metabolism. Nature, 2003, 2: 668～676

[2] Nicholson J K, Lindon J C, Holmes E. ‘Metabonomics’: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. Xenobiotica, 1999, 29 (11): 1181～1189

[3] Wang Y L, Bollard M E, Keun H, et al. Spectral editing and pattern recognition methods applied to high-resolution magic-angle spinning H-1 nuclear magnetic resonance spectroscopy of liver tissues. Anal. Biochem., 2003, 323: 26～32

[4] Nicholson J K, Wilson I D. In: Drug Metabolism from molecules to Man. Benford D J, Bridges J W, Gibson G G. NY: Taylor and Francis, 1989

[5] Lindon J C, Nicholson J K, Holmes E, et al. Contemporary issues in toxicology and its evaluation by the COMET project. Toxicol. Appl. Pharmacol., 2003, 187 (3): 137～146

[6] Odunsi K, Wollman R M, Ambrosone C B, et al. Detection of epithelial ovarian cancer using 1H-NMR-based metabonomics. Int. Cancer, 2005, 113 (5): 782～788

[7] Lindon J C, Holmes E, Nicholson J K. Metabonomics and its role in drug development and disease diagnosis. Expert. Rev. Mol. Diagn., 2004, 4 (2): 189～199

[8] Wang Y L, Tang H R, Nicholson J K, Hylands P J, Sampson J, Holmes E. A metabonomics strategy for the detection of the metabolic effects of chamomile (Matricaria recutita L.) ingestion. J. Agri. Food Chem., 2005, 53: 191～196

[9] Nicholson J K, Connelly J, Lindon J C, Holmes E. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function. Nat. Rev. Drug Discov., 2002, 1 (2): 153～161

[10] Martin F P J, Dumas M E, Wang Y L, et al. A top-down system biology view of microbiome-mammalian metabolic interactions in a mouse model. Mol. Syst. Biol., 2007, 3: 112～127

撰稿人：冯江华　唐惠儒　刘买利

中国科学院武汉物理与数学研究所，huiru.tang@wipm.ac.cn，ml.liu@wipm.ac.cn

微全分析系统的实现

The Realization of Miniaturized Total Analysis Systems

个人化的即时医疗诊断（point of care testing，POCT）、突发性公共卫生事件（禽流感和SARS等）、反恐斗争中的生化检测，以及外太空的生命痕迹探测等对传统分析测试技术提出了新的挑战，要求分析仪器达到微型化、便携化、快速化和自动化等目标，微全分析系统（miniaturized total analysis system，μTAS）正是为实现这些目标而涌现出的新领域[1,2]。

20世纪90年代初由Manz与Widmer等提出μTAS的概念[3]，其目标是依托微机电加工技术（microelectromethanical systems，MEMS）对分析仪器进行微型化与集成化，把试样采集、试样引入、前处理、反应、分离和检测等分析实验室的功能最大程度地集成到便携化的分析设备中，甚至集成到方寸大小的芯片上，因此芯片实验室（lab on a chip，LOC）是该领域更为通俗的名称[1]。

以微流控学为基础的微流控分析芯片是μTAS发展最为活跃的一个研究方向。微流控芯片通过MEMS技术在硅片、玻璃或者聚合物基片上加工微米级通道网络，通过操纵和控制通道内皮升（10^{-12} L）至纳升级（10^{-9} L）的流体[4]，完成试样采集、试样引入、前处理、反应、分离、检测等操作。目前，有关微流控理论、方法、系统及其应用的研究已形成了一门新的学科——微流控学（microfluidics）。与宏观系统相比，在微通道内流体的流动、传质和传热都具有特殊的尺度效应，如层流、快速扩散和传热、表面张力效应等。微流控芯片分析系统在分析速度、试样试剂消耗、系统微型化、集成化和自动化水平等方面，均显著超过宏观体系。在过去的十几年间，以微流控芯片为核心的微全分析系统取得了快速的发展（图1）。

Bruns等[5]设计制作了一种集成化的DNA分析芯片，在芯片集成加工了微流控通道、硅光电二极管、光学滤光膜、混合器、加热器、电极等部件，实现试样引入、试剂与试样的混合、DNA样品的PCR扩增、毛细管凝胶电泳分离和以蓝色发光二极管为激发光源的荧光检测。

Quake研究组[6]报道了一种集成化微流控高密度反应器阵列，芯片上集成了上千个微阀和25×40个可单独寻址的微型反应池，单个反应池容积仅为250 nL。

Mathies研究组[7]报道了一种384通道芯片毛细管阵列电泳系统，用于高通

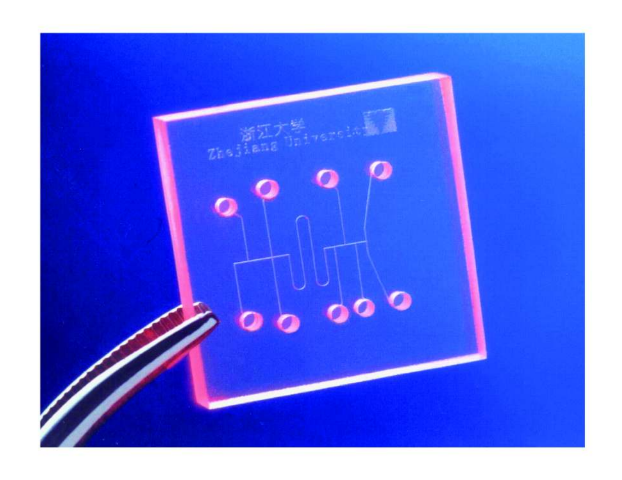


图 1 典型微流控芯片的照片

量的基因分析。384 个微通道呈中心发散状排布在半径为 10 cm 的玻璃芯片上，以 4 色旋转共聚焦荧光扫描仪为检测器，可在 325s 内完成 384 个人体 HFE 基因与血色素沉着病相关的 H63D 突变型样品的分离分析。

Landers 等[8] 报道了一种微流控芯片基因分析系统。该系统在 60 mm×80 mm 的芯片上集成了弹性膜阀、PCR 扩增和电泳分离等单元器件，可完成全血中 DNA 提取、纯化、PCR 扩增、扩增产物的毛细管电泳分离和检测的分析过程。该系统用于感染了炭疽热的小白鼠全血中炭疽杆菌 DNA 的鉴定和百日咳患者鼻涕中博德特氏菌的基因识别，整个过程耗时小于 30 min。

与常规分析仪器相比，μTAS 的优势主要反映在其微型、快速，以及实现全部分析功能的集成上。然而，在目前发展阶段，绝大多数的芯片分析系统既不够“微”，分析功能也远达不到“全”，其原因归纳起来主要包括以下几个方面：

(1) μTAS 诞生至今已经历了近二十年的发展历程，然而多数工作集中于技术、方法和仪器方面的创新，在理论方面的研究相对滞后，造成目前微流控芯片系统的设计多依靠经验进行，缺乏有效的理论指导，大大阻碍了该领域的深入发展。

(2) 理想的 μTAS，应可独立实现全部分析操作的集成化，包括采样、试样引入、试样前处理（如预分离、浓集、稀释、混合、反应），以及最后的试样分离分析和检测操作。目前，μTAS 的主要创新多集中于单元系统的研究。在如何实现各个单元系统的整体集成化，以及如何提高复杂的集成系统的工作稳定性和可靠性方面，研究较为薄弱，尚需进一步努力。

(3) 目前，μTAS 中的一些重要功能单元，如驱动泵、检测器和控制系统等，常常需要使用体积庞大的独立于芯片之外的外部设备。商品化的微流控芯片

分析仪常常比芯片本身的体积大数万倍，并且价格昂贵。为实现μTAS便携化的目标，各个系统的进一步微型化和集成化势在必行。

（4）在常规化学和生物分析中广泛使用的色谱、质谱和核磁共振等分析技术，在μTAS中实现难度较大。目前，虽然在上述系统的芯片微型化方面进行了一些有益的尝试，但距离实用化还有很长的路要走，相关研究有待进一步加强。

（5）目前，有关μTAS的研究多集中于发展新的方法和系统，所采用的分析对象多为标准溶液或模型样品，较少进行实际样品的分析。如何应对实际试样分析中出现的诸多问题，是当前μTAS研究的薄弱环节。

近年来，μTAS的研究蓬勃发展，各个国家都对其注入了大量的研究资金，众多著名大学和研究机构纷纷参与其中，很多仪器公司也推出了基于微流控芯片的分析仪器。英国皇家化学会于2001年建立了微全分析系统的专门期刊 *Lab on a Chip*，报道和讨论该领域的最新进展。μTAS在微型化、集成化和便携化方面的优势为其在生物医学研究、高通量药物合成和筛选、农作物的优选优育、环境监测与保护、食品安全、卫生和海关检疫、司法鉴定、化学和生物战剂的侦检和天体生物学研究等众多领域的应用提供了广阔的前景，这些应用的实现将对人民健康、经济发展及国家安全发挥重要作用。我们相信，随着研究的不断深入，多学科的交叉以及仪器公司的介入，真正的微全分析系统将在不久的将来成为现实。

参 考 文 献

[1] 方肇伦等．微流控芯片．北京：科学出版社，2003

[2] 方肇伦等．微流控分析芯片的制作及应用．北京：化学工业出版社，2005

[3] Manz A，Graber N，Widmer H．Miniaturized total chemical analysis systems：A novel concept for chemical sensing．Sens Actuators B，1990，1：244

[4] Whitesides G M．The origins and the future of microfluidics．Nature，2006，442：368

[5] Burns M A，Johnson B N，Brahmasandras S N，et al．An integrated nanoliter DNA analysis device．Science，1998，282：484

[6] Thorsen T，Maerkl S J，Quake S R．Microfluidic large-scale integration．Science，2002，298：580

[7] Emrich C A，Tian H，Medintz I L，et al．Microfabricated 384-Lane capillary array electrophoresis bioanalyzer for ultrahigh-throughput genetic analysis．Anal Chem，2002，74：5076

[8] Christopher J E，James M K，Joan M B，et al．A fully integrated microfluidic genetic analysis system with sample-in-answer-out capability．PNAS，2006，193：19272

撰稿人：方　群　潘建章　张　婷　祝　莹

浙江大学微分析系统研究所，fangqun@zju.edu.cn

微流控芯片的液体混合

The Mixing Control on Microfluidic Chips

微流控（microfluidics）技术也叫做芯片实验室（lab-on-a-chip）技术[1]，是指在纳米至微米尺度上操控纳升（10^{-9} L）或者更少液态样品的技术。微流控技术近年来发展较快，在生物、化学、医学诊断等领域展现了重要的应用价值和广阔的应用前景。

在一个微流控芯片中，我们所关心和操纵的物质通常都是以液态（纯液体、溶液或者悬浊液等）形式存在的，对于生物学、化学以及相关学科的研究来说，有目的地控制这些液体的相互作用是实现芯片实验室功能的关键。在这些控制过程中，有效地控制液体混合是重点，也是微流控技术领域的难点[2,3]。

微流控芯片中的液体样品通常都是在很小尺度的管道和小室中进行控制的。以管道为例，通常的微流控芯片中通道的尺寸为几十到几百微米大小，液体流动的速度从每秒几毫米到每秒几厘米范围内。在流体的运动中，用以表征运动特征的重要指标是通过一些无量纲的数来表示的，其中最重要的是 Reynolds 数和 Peclet 数[4]。Reynolds 数是用以表征流体运动系统中惯性力与黏滞力之间比例的特征数，而 Peclet 数是表示液体输运过程中对流输运和扩散输运之间比例的特征数。在微流控芯片所涉及的通道尺度内，Reynolds 数很小，表明液体在流动过程中都是层流，没有日常生活中最常见的湍流产生。在这种情况下，两种液体的混合主要依靠扩散来消除它们之间的界面而完成。而 Peclet 数在微流控体系中比较大，表明在这样的体系中扩散输运是一个不占优势的过程。这些特点决定了在微流控体系中混合成为一个难题，我们可以通过一个具体的例子来估计一下：

在一个典型的微流控芯片中，微流通道的宽度为 100 μm，我们考虑流体为生物学中最重要的液体——水，水在里面的流动速度为 1 cm/s，则 Reynolds 数为 1。通常 Reynolds 数在 2000 左右为层流与湍流的临界点，所以这个体系的 Reynolds 数远小于湍流发生的区间，水在管道内的运动为稳定的层流。在不存在湍流的体系内，没有我们在宏观体系中常见的涡旋出现，两种水溶液之间的混合只有通过分子的扩散来实现。分子的扩散可以简单地用通过 Stokes-Einstein 方程利用分子大小而推导出来的扩散系数来描述，对于体积很小的物质，例如溶液中的离子或者水分子，扩散系数大约在 10^{-5} cm^2/s 量级；而对于生命分析化

学研究中最为关注的生物高分子如蛋白质而言，则扩散系数往往小于 10^{-7} cm^2/s。这样，如果通过分子的扩散来实现 100 μm 宽度的管道内的混合，所需要的时间依物质分子大小的不同，为几十秒至几十分钟。这样的时间对于许多化学和生物学反应来说明显太长，不利于实现反应的快速均一进行，对于反应的分析而言也带来了许多问题。

在微流控芯片技术不断推陈出新的今天，要在小体积内快速实现液体的混合仍然是一个充满挑战的命题。科学家们已经针对微流控系统的特点，发展了多种快速混合的技术。

一个直观的快速混合解决方法是通过减少分子扩散所需要跨越的空间尺度来减少扩散所需要的时间。Austin 等[5]将三束液体同时并行挤压进入一条微流通道内，控制压力利用两侧液体对中间液体的挤压将其压迫形成很薄的一层鞘流液层。通过这样的“流体动力学聚焦”手段，可以将中间一层液体的厚度减少到几十纳米的量级，这样小分子通过扩散在这一尺度下的混合可以在几十微秒的时间内完成，为许多生物化学动力学研究（例如蛋白质的相互作用等）提供了一个有效的工具。

流体动力学聚焦的方法所针对的往往是动力学研究的需要，在需要将两束或者多束流体快速均匀混合，也可以应用类似的方式，将流体管路通过多次的“分叉-汇合”设计，使得不同流体间的接触面积扩大而与相互间扩散所需要的路程大大缩短，这样的设计很多，除了在二维平面上进行交叉设计外，在三维空间内的设计也层出不穷。这些设计一定程度上大大加快了微流通道内液体的相互混合。

另一类颇受重视的微流控混合方法是在微流管道内制造混沌流，使之促进混合。这一促进作用很大程度上是由于混沌流造成了“拉伸-折叠”效应而缩短了扩散所需的距离所贡献的。这些不稳定流形的存在对于微流控芯片上的混合效果很好，得到了这一领域科学家的普遍重视。例如 Beebe 等[6]曾经利用混沌流形成涡流而促进混合，这一设计对于中等大小的 Reynolds 数情况下效果不错，只是制备上稍嫌复杂。在管道内壁上进行立体的图案化，可以促使管道内的流体按照一定的方向形成螺旋运动，而不同螺旋方向的交汇使得在 Reynolds 数很小的情况下也可以形成混沌流形，从而实现高效的混合。Whitesides 等[7]在 2002 年报道了这一技术后得到了大家的普遍重视，利用这样的混沌流混合管道相连的两个薄型杂交反应器内基因芯片的杂交效果得到了明显的改善[8]。

在利用混沌流进行快速混合的体系中，一类利用液滴的形式很有特色，同时效果明显。Ismagilov 等[9]通过两种不相溶的液体体系（例如水和油）在管道内形成相互间隔的小液滴，每个液滴在随着液体整体运动的时候由于液滴与管壁间的黏滞会造成液滴内部的流动，通过管道形状的设计可以巧妙地实现“拉伸-折

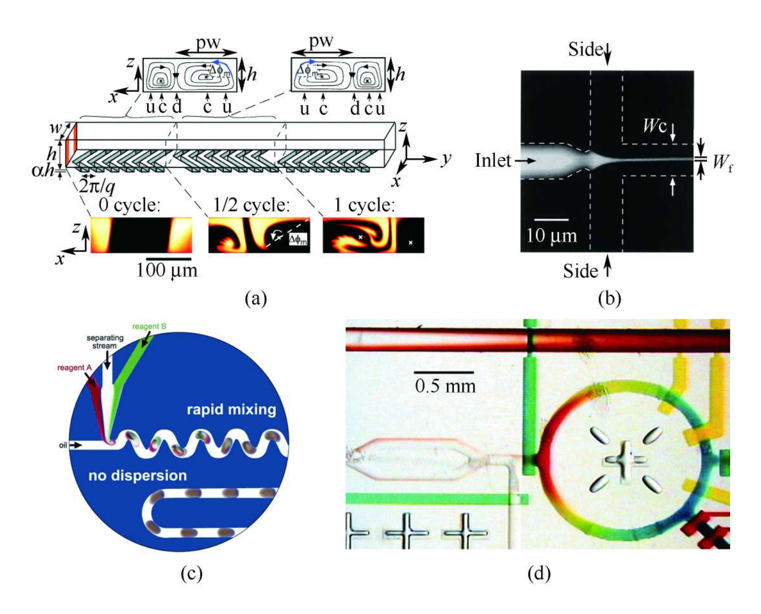


图 1 几种常见的微流控混合装置

（a）混沌混合器，（b）流体动力学聚焦混合器，（c）液滴混沌混合器，（d）集成阀门环状混合器

（以上图片经惠允，分别引自文献 [7]，[5]，[9]，[10]）

叠”形式的混沌流，在很短的时间内（即很短的管道长度内）实现每一个液滴均相体系中液体的混合。

以上所描述的体系都可以归结为被动式的微流控混合体系，与之相对应的是主动式的微流控混合体系。主动式混合体系中一个很有实用价值的设计是 Quake 等[10]利用多层软刻蚀加工的微流控芯片中通过集成微阀的顺序操作作为一个蠕动泵来实现的环状混合器。这一混合器的基本原理是利用 Taylor 色散的原理，通过环状液体循环来加剧 Taylor 色散从而减少扩散距离来实现的。除了这样的设计外，通过压力的调控、声波（如超声等）辅助以及电驱动芯片中的电动力学扰动等方法也可以实现快速有效的混合。

在微观尺度下液体的混合是一个充满了挑战的领域，如何有效地控制混合效果以适合于不同的应用场合，将一直是微流控芯片中的一个关键问题。

参 考 文 献

[1] Whitesides G M. The origin and the future of microfluidics. Nature，2006，442：368

[2] Ottino J M，Wiggins S. Introduction：mixing in microfluidics. Phil. Trans. R. Soc. Lond. A，2004，362：923

[3] Squires T M，Quake S R. Microfluidics：fluid physics at the nanoliter scale. Rev. Mod. Phys.，2005，77：977

[4] Tabeling P, Chen S (Trans.). Introduction to microfluidics. Oxford: Oxford University Press, 2005

[5] Knight J B, Vishwanath A, Brody J P, Austin R H. Hydrodynamic focusing on a silicon chip: mixing nanoliters in microseconds. Phys. Rev. Lett., 1998, 80: 3863

[6] Liu R H, Stremler M A, Sharp K V, Olsen M G, Santiago J G, Adrian R J, Aref H, Beebe D J. Passive mixing in a three-dimensional serpentine microchannel. J. Microelec. Systems, 2000, 9: 190

[7] Stroock A D, Dertinger S K W, Ajdari A, Mezic I, Stone H A, Whitesides G M. Chaotic mixer for microchannels. Science, 2002, 295: 647

[8] Liu J, Williams B A, Gwirtz R M, Wold B J, Quake S. Enhanced signals and fast nucleic acid hybridization by microfluidic chaotic mixing. Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45: 3618

[9] Song H, Tice J D, Ismagilov R F. A microfluidic system for controlling reaction networks in time. Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42: 768

[10] Hansen C L, Sommer M O A, Quake S R. Systematic investigation of protein phase behavior with a microfluidic formulator. PNAS, 2004, 101: 14431

撰稿人：黄岩谊[1]　郑　波[2]

1. 北京大学工学院，yanyi@pku.edu.cn

2. 香港中文大学化学系，bozheng@cuhk.edu.hk

生物芯片在蛋白质组学中的应用

Application of Microarray in Proteomics

蛋白质组学是研究蛋白质结构、功能、细胞内位点（cellular location）、翻译后修饰（posttranslational modifications）和蛋白质之间相互作用等的学科。蛋白质组学的研究有助于进一步在分子水平上解释细胞功能的差异，因此对于生命科学和医学的发展具有十分重要的意义。相对于人类基因组工程，蛋白质组学的研究更具有挑战性[1]。目前发现 30 000 到 40 000 种人类基因表达了大约 100 000多种不同的蛋白质，因此应用传统的低通量蛋白质分析工具是不可能在翻译水平（translational level）上获得蛋白质完整的细胞功能信息。发展以生物芯片（microarray）技术为基础的快速低成本高通量的可应用于大规模蛋白质组学研究的分析技术是目前分析化学学科的重要任务之一。

生物芯片技术是 20 世纪 90 年代以来发展起来的一种高通量分析技术，在过去的十多年中 DNA 生物芯片获得了空前的发展，并已经被广泛应用到基因组学的研究中[2]。DNA 芯片相关制作、检测仪器和芯片产品在基因测序等方面已取得了巨大成功，例如美国 Affymetrix 公司的微生物基因测序芯片，该技术使测序成本大大降低[3]。但基于生物芯片的蛋白质分析技术由于蛋白质分子的自然特征（如易失活，无法用 PCR 直接扩增等）等原因，其发展一直落后于基因芯片。直到 2000 年 MacBeath 和 Schreiber 发表了具有里程碑意义的工作成果，蛋白质芯片才获得进一步发展逐渐被应用于研究不同蛋白质的生物性质并成为高通量分析技术国际竞争的热点之一[4]。与基因芯片一样，蛋白质芯片可以以极少的样品消耗，在同一实验中同时测定成千上万种蛋白质参数。目前，国际上有很多公司投入了大量的财力、物力积极研发可应用于蛋白质组学研究的蛋白质芯片；力争提供各种从细胞因子分布到次细胞定位与功能各种各样的蛋白质芯片产品和服务[5]。如 Whatman，Superarray，Zyomyx 等公司的抗体芯片，提供各种类型的抗体芯片并应用于免疫医学分析；Sigma-Aldrich 公司的蛋白质定位芯片用于组织乃至器官中的特异性蛋白质分析。但这些蛋白质芯片通常要求使用者必须经过良好的实验技能训练和有足够的细心，并且样品的处理常常能决定试验结果的好坏；因此无法在实际应用中实现大规模的使用。另一方面，虽然目前有数十种蛋白质芯片产品问世，但其还仅限于研究蛋白质与蛋白质，配体与蛋白质和抗原抗体之间的相互作用，尚少有对于酶与底物的研究的芯片产品，而酶与底物的相互

作用在细胞的整个生命过程中起重要作用[6]。由于蛋白质芯片在完成反应后，通常应用一个激光共聚焦荧光扫描仪作为蛋白质生物芯片的检测设备，而荧光标记物在激光的照射下存在非均匀光漂白现象，使检测结果存在一定误差并影响其重现性[7]。同时蛋白质芯片的制作成本还有待于进一步的降低。

生物芯片在蛋白质组学特别是处于细胞环境下酶功能的研究是一项挑战性很强的课题，目前尚处于探索阶段。主要的科学问题有：怎样有效保持固定化后蛋白质的自然活性和结构；如何保证芯片数据的重现性和可定量性；如何处理所获得海量数据并从中获得生命体系的普适性和生命个体的特异性信息；如何识别酶与底物的相互作用对细胞生命周期的影响；怎样设计低成本装置使上述反应过程能够快速地进行等等。因为蛋白质具有脆弱复杂的结构容易受到外部环境的影响而失活，且不能像 DNA 那样通过 PCR 进行扩增，所以生物芯片在蛋白质组学研究中应用的最大障碍可能是受到仪器检测灵敏度的限制无法对生命体中的低丰度蛋白质或对固定后易失活的蛋白质（如酶等）实现检测。通过研制生物兼容性好的新基底和温和的固定化方法保持蛋白质活性，构建三维生物芯片提高固定化效率和应用新的标记物如纳米材料等并结合高灵敏度/选择性的检测方法（表面增强拉曼光谱等）可能是解决问题的关键。另外，数据的重现性是蛋白质芯片使用的另一障碍，目前同一种芯片对同一体系的研究在不同的实验室甚至同一实验室不同的研究者之间常常获得不同的试验结果，有时甚至相反；制定生物芯片制作、使用和数据处理方法的标准将有助于克服上述缺点。目前美国食品和医药管理局（FDA）和欧洲的一些机构正在开展的 MicroArray Quality Control（MAQC）项目均是针对芯片的这一缺陷而制定的[8]。

生物芯片在蛋白质组学的应用是一项多学科交叉的研究课题，涉及化学、生物、物理、材料、信息等众多的学科背景，通过综合应用各学科的知识，才能发展出全新的基于生物芯片的蛋白质组学研究高通量方法。

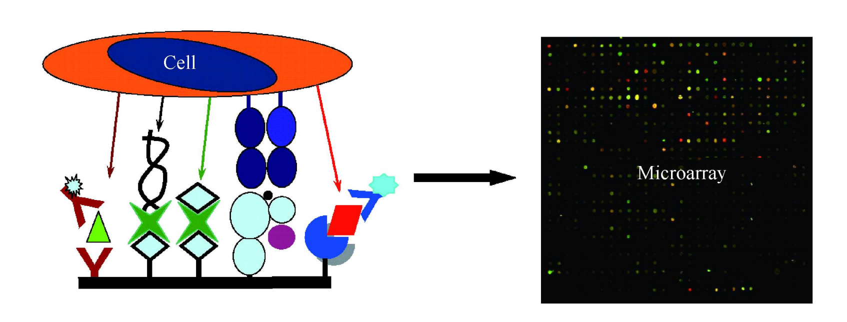


图 1　生物芯片在蛋白质组学研究中的应用

参 考 文 献

[1] Ezzell C. Beyond the human genome. Sci. Am., 2000, 283: 64～69

[2] Lockhart D J, Winzeler E A. Genomics, gene expression and DNA arrays. Nature, 2000, 405: 827～836

[3] http://www.affymetrix.com

[4] MacBeath G, Schreiber S L. Printing proteins as microarrays for high-throughput function determination. Science, 2000, 289: 1760～1763

[5] Dove A. An array of options: proteomics gets parallel. Nat. Methods, 2005, 2: 709～717

[6] Uttamchandani M, Walsh D P, Yao S Q, Chang Y T. Small molecule microarrays: recent advances and applications. Curr. Opin. Chem. Biol., 2005, 9: 4～13

[7] Schweitzer B, Wiltshire S, Lambert J, O'Malley S, Kukanskis K, Zhu Z, Kingsmore S F, Lizardi P M, Ward D C. Immunoassays with rolling circle DNA amplification: A versatile platform for ultrasensitive antigen detection. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97: 10113～10119

[8] Hanlee J, Davis R W. Data quality in genomics and microarrays. Nat. Biotechnol., 2006, 24: 1112～1113

撰稿人：王振新

中国科学院长春应用化学研究所，wangzx@ciac.jl.cn

生命体系中单分子检测

Detection of Single Molecules in Biological Systems

揭开生命的奥秘，掌控自身的生老病死始终是人类的梦想，而了解组成生命体系的生物分子结构、功能和运动变化规律，从而认识生命活动的基础与本质无疑是实现这一梦想的基石。现代科学的发展使人们在分子水平对生命现象的阐述已迈进了一大步，然而运用传统的生命科学研究手段和分析方法往往都是对大量分子在一段时间内的平均行为的描述，由于分子结构（如构象）的多样性、生化反应的非同步性和所处环境的非均相性等使得生物分子通常具有显著的非均一性，在集群研究中单个分子的行为被平均化和掩盖，阻碍了对其结构和功能的深入认识[1~3]。因此实现生命体系中的单分子检测，在单分子水平研究生物分子的物理化学性质和生物学功能的分子机制，将为人们认识生命带来新的突破。

生命体系中单分子检测的目标是要在生理条件下（活细胞或活体中，主要是活细胞中）对单个生物分子（主要是蛋白质、核酸等生物大分子）的动态变化和生化反应的动力学过程进行定量测定。

20 世纪末扫描探针显微镜等新技术的出现使人们在离体状态下研究单个生物分子结构和生化反应过程的单分子技术日趋成熟，但生命体系中的单分子检测仍然是极具挑战性的难题。它不仅要求检测方法具有高灵敏度——单个分子的检测达到了化学检测灵敏度的极限，而且要求有高空间分辨率——复杂微小的生命体系（如细胞和亚细胞环境）中的检测，高时间分辨率——捕捉动态变化和生化反应，还要保证检测中生物分子的生理活性——原位实时、对生命体系和分子本身扰动小的检测。

光学检测因具有高时间分辨和对检测体系无损等特点，是目前生命体系中单分子检测的主要方法，尤其是具有高灵敏度的荧光信号检测[4~8]。近年来，以活细胞为研究体系的单分子荧光成像示踪方法在研究细胞信号转导、DNA 的转录翻译、病毒入侵机理等方面取得了不少令人鼓舞的进展。目前在检测方法上需要解决主要问题有：①提高荧光检测的信噪比，在活细胞体系大量背景散射和杂质干扰的条件下，更有效地获取细胞内所测单分子的信号；②研制不易被光解的特异性荧光标记物，以及不影响生物分子结构和功能的标记方法；③突破传统透镜成像的光学衍射极限，发展新的光学技术将空间分辨率提高到与电子显微镜和扫描探针显微镜相当的水平。这些问题的解决，将使单分子荧光等光学成像技术更

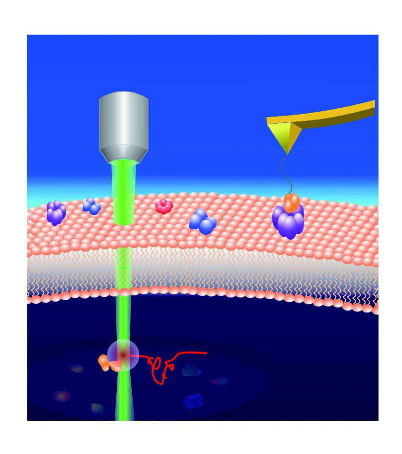


图 1　荧光显微镜和原子力显微镜进行细胞内单分子成像和细胞膜上单对分子相互作用力检测的示意图

广泛深入地用于生命科学的研究。

原子力显微术是目前生物单分子检测的另一主要手段[8,9]。它能在溶液中工作，可对活细胞体系进行膜表面单个分子的力谱表征和细胞膜的原位成像。具有皮牛顿级测力灵敏度的原子力显微镜单分子力谱法近年来发展迅速，实现了传统热力学研究方法无法完成的单分子水平分子间相互作用力的测定。尽管活细胞体系力谱的检测仍存在一些挑战问题，如难形成有效的单对分子相互作用、影响测力因素复杂等，单分子力谱法在研究细胞黏附、力学性质、膜蛋白自组装结构和配体与受体分子识别等方面还是不断取得重要进展。在成像方面，原子力显微镜虽然对很多固体样品具有原子级的空间分辨率，但对活细胞这样的软样品成像时，分辨率大为降低，活细胞表面单分子的成像还难以实现。

此外，发展其他单分子检测方法包括拉曼光谱、电化学检测、X 射线成像、NMR 以及检测新原理新方法等用于生命体系中的实时检测也是目前备受关注的研究方向。生命体系中的单分子检测涉及化学、物理、生物学、信息学等多学科知识，是一个典型的交叉学科领域。如何针对众多的生命科学问题，发展更有效的单分子检测方法和技术，将有待各学科领域研究人员的共同努力。

参 考 文 献

[1] 陈宜张，林其谁. 生命科学中的单分子行为及细胞内实时检测. 北京：科学出版社，2005

[2] Uppenbrink J，Clery D. Single molecules. Science，1999，283 (5408)：1667

[3] Ashok A，Deniz A A，Mukhopadhyay S，Lemke E A. Single-molecule biophysics：at the interface of biology，physics and chemistry. J R Soc Interface，2008，6 (5)：15～45

[4] Tinnefeld P，Sauer M. Branching out of single-molecule fluorescence spectroscopy：challen-

ges for chemistry and influence on biology. Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44: 2642～2671

[5] Neuweiler H, Sauer M. Exploring life by single-molecule fluorescence spectroscopy. Molecular characteristics hidden by ensemble experiments can be revealed by fluorescence. Anal Chem., 2005, 77: 179A～185A

[6] Selvin P R, Ha T. Single-molecule techniques: a laboratory manual. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2008: 507

[7] Hell S W. Far-field optical nanoscopy. Science, 2007, 316 (5828): 1153～1158

[8] Walter N G, Huang C Y, Manzo A J, Sobhy M A. Do-it-yourself guide: how to use the modern single-molecule toolkit. Nat Meth, 2008, 5 (6): 475～489

[9] Neuman K C, Nagy A. Single-molecule force spectroscopy: optical tweezers, magnetic tweezers and atomic force microscopy. Nat Meth, 2008, 5 (6): 491～505

撰稿人：方晓红

中国科学院化学研究所，xfang@iccas.ac.cn

单分子 DNA 序列的测定方法研究

Single DNA Sequencing

基因组 DNA 是编码生命的分子程序。不同物种以及相同物种的不同个体都有自己独特的分子程序。破译这些分子程序对于生命科学和医学的发展具有十分重要的意义，发展快速、低成本的 DNA 测序技术是分析化学学科的重要任务之一。

1977 年 Sanger 发明了双脱氧核苷酸链终止法测序技术[1]，并成功地测定了第一个噬菌体 ΦX174 全基因组 5386 碱基对的核苷酸序列。他本人因此第二次获得诺贝尔奖。经历了三十多年的不断改进和发展，从普通的平板电泳，到目前的毛细管阵列电泳全自动化测序仪，Sanger 测序方法为现代生命科学的发展做出了巨大的贡献。1990 年正式启动的人类基因组计划（human genome project，HGP）顺利完成完全得益于 DNA 测序技术发展，特别是 DNA 测序通量的提高和测序成本的降低。

人类基因组计划完成后，以个体医疗为主的生物医学信息时代即将到来，个体基因组信息系统的建立将成为生物医学领域的重要目标之一。这就对 DNA 测序的速度和成本提出了新的要求。功能基因组和系统生物学的研究也需要对生命体系中大量核酸片段进行分析和比较。食品、环境和生态等与生命科学密切相关的领域也都对 DNA 测序技术提出了很高的要求[2]。例如通过大量解密动植物和微生物的基因组 DNA 序列，快速检测和分析不同生态系统的演变，使人们更为有效地利用生物资源，防范生物风险。目前，基于成熟的毛细管阵列 Sanger 测序技术完成一个哺乳动物全基因组 DNA 的测序大约需要近千万美元和半年时间的工作。尽管 Sanger 测序技术在不断改进[2]，DNA 测序成本大约每二年降低一半，但是这远远满足不了生命科学和医学发展的要求。

据此，2003 年美国科学家 Venter 博士提出了 1000 美元实现人类基因组 DNA 测序的目标。2006 年 10 月美国 X-Prize 基金会正式设立了 1000 万美元奖金，以奖励第一个实现 1000 美元人类全基因组 DNA 测序的研究人员，这是至今数额最高的生物医学奖金。国际上新一轮发展 DNA 测序方法的竞争已经开始[4]。如果把 Sanger 测序方法称为第一代 DNA 测序技术的话，第二代 DNA 测序技术主要是基于微阵列芯片的测序技术，主要有三类方法[4,5]：杂交测序（sequencing by hybridization，SBH）、合成测序（sequencing by synthesis，SBS）和连接测序法（sequencing by ligation，SBL）。第二代测序技术的研究始于 90 年代初，是目前国际竞争的热点，例如美国 Affymetrix 公司的微生物测序芯片，

美国 Roche 公司的 454 测序仪，美国 Illumina 公司的 Solexa 测序仪和美国 AB 公司的 SOLiD 高通量测序仪。第二代测序技术的单台仪器的测序通量是第一代测序技术的数百万倍（相当于测序速度提高了数百万倍），测序成本是原来的百分之一。2007 年 DNA 双螺旋结构的发现者沃森的基因组就是由 454 测序仪测定，成为国际上首例测序并公开的人类个体基因组 DNA 序列。2008 年初英国、中国和美国启动了千人基因组测序国际研究计划（5 年之内在全世界范围内完成 1000 个人类个体基因组的测序工作）也将基于第二代的 DNA 测序技术。第二代测序技术的特点是高度并行化测序，主要的问题是测序片段较短，测序的 DNA 模板需要进行 PCR 扩增，DNA 样本量较大，测序速度和成本等性能还有待于进一步的提高。目前认为，由于试剂成本和延伸时间等限制，第二代测序技术的人类全基因组测序成本的极限可能不会低于 1 万美元。

目前，国际已经开始第三代 DNA 测序技术的探索。第三代 DNA 测序技术是基于单个 DNA 分子的测序技术[6]。目前正在研究的单分子 DNA 测序方法有：单分子 DNA 延伸荧光测序[7]、基于 DNA 双螺旋解链过程的分子力检测方法[8]、基于单分子 DNA 在外加电场的作用下穿过生物膜或硅片上纳米孔的测序技术等[9]、在 DNA 转录、复制或切除过程中通过检测生物酶构象的微小变化进行 DNA 测序[10]。目前美国国立卫生研究院在新一代 DNA 测序技术计划中 60%的经费资助单分子 DNA 测序技术的研究。

单分子 DNA 测序技术是一项挑战与机遇并存的课题。以纳米孔测序技术（如图 1 所示）为例，若 DNA 序列通过小孔的速度可以达到 10^6 碱基/秒，则人类全部双倍体基因组 60 亿个碱基的测序可以在 2h 内完成，并且几乎不需要任何试剂的成本。不过目前小孔对于 DNA 碱基的识别准确性还不高，如果在小孔上引入分子识别的机制，可能会提高碱基的识别能力，取得突破。这无疑对于生命科学的发展将起到极大的推动作用。上述其他的单分子测序技术都有自己独特的潜力，但也存在各自的问题，目前都处于探索阶段。

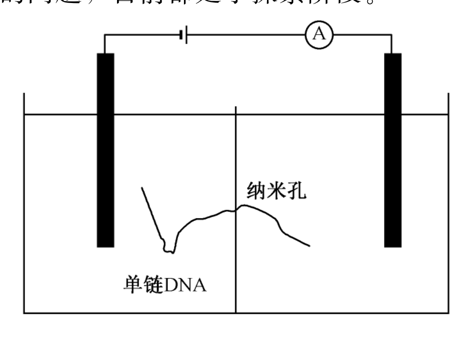


图 1　纳米孔测序技术

单分子 DNA 测序技术的主要科学问题有：怎样在单分子 DNA 上准确地识别出四种不同的碱基；如何把识别出的碱基信号转换成为人们能够测量的信号；怎样设计装置使上述过程能够并行快速地进行等等。单分子测序技术的最大障碍可能是受到仪器检测灵敏度的限制，单个碱基的感应信号或延伸过程中产生信号无疑达到了各种光学和电学仪器设备的测量极限，并且可能因仪器灵敏度的限制导致测序精度的下降。因此，直接在分子水平上进行单碱基信号的放大可能是解决问题的关键。

单分子 DNA 测序技术是一项多学科交叉的研究课题，涉及到化学、生物、物理、信息等众多的学科背景。也许我们应该更多地从细胞自身 DNA 信息读取和复制过程中获得启示，通过综合应用各学科的知识，并考虑工程化实现的可能性，才能发展出全新的基于单分子 DNA 测序的实用方法。

参 考 文 献

[1] Sanger F，Nicklen S，Coulson A R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci，1977，74：5463

[2] Hutchison III C A. DNA sequencing：bench to bedside and beyond. Nucleic Acids Research，2007，35：6227

[3] Fredlake C P，Hert D G，Mardis E R，Barron A E. What is the future of electrophoresis in large-scale genomic sequenceing. Electrophoresis，2006，27：3689

[4] Chan E Y. Advances in sequencing technology. Mutation Research，2005，573：13

[5] Shendure J，Mitra RD，Varma C，Church G M. Advanced sequenceing technologies：methods and goals. Nature Reviews Genetics，2004，5：335

[6] Bayley H. Sequencing single molecules of DNA. Current Opinion in Chemical Biology，2006，10：628

[7] Timothy D，Harris P，Babcock H. et al. Single-molecule DNA sequencing of a viral genome. Science，2008，320：106

[8] Voulgarakis N，Redondo A，Bishop A，Rasmussen K. Sequencing DNA by dynamic force spectroscopy：Limitations and prospects. Nano Lett.，2006，6：1483

[9] Scott J，Cockroft L，Chu J，Amorin M，Bayley H，Ghadiri M. A single-molecule nanopore device detects DNA polymerase activity with single-nucleotide resolution. J. Am Chem Soc. 2008，130：818

[10] Herbert K，Porta A，Wong B，Mooney R，Neuman K，Landick R，Block S. Sequence-resolved detection of pausing by single RNA polymerase molecules. Cell，2006，125：1083

撰稿人：陆祖宏

东南大学生物电子学国家重点实验室，zhlu@seu.edu.cn

纳米生物传感

Biosensing in Nanometer Scale

随着生命科学的迅速发展，传统的研究方法和手段面临着极大的挑战，特别是后基因组时代生命科学的迅速发展，向分析化学提出了更高的要求：一方面，研究对象的尺度发生了巨大的变化，已经从个体、组织深入到单个细胞甚至单个分子的水平，如蛋白质的大小为 5～50 nm 左右，DNA 双链宽度仅为 2 nm，这是传统分析方法难以到达的微小尺度；另一方面，为了深入了解各种复杂的生命及化学过程，对原位、实时、活体信息的需求更为迫切，而传统的分析方法往往要在生物体外进行，不能及时跟上生命活动的快速变化，且样品用量较大。已有的一些活体检测方法，大都对生物体有明显的创伤，有可能对正常的生命活动造成干扰。因此，新的分析方法在空间尺度、灵敏度、响应速度、选择性以及生物安全性等方面都要有新的突破。[1]

近年来，纳米技术、分析技术、材料技术与生物技术迅速融合，使分析工具的微型化取得了质的飞跃，由此发展起来的纳米生物传感技术已经成为应对这些挑战的重要手段。[2]

基于纳米技术和微制造技术的最新成果，发展微型化的传感器件，是目前纳米生物传感技术最为主要的研究方法。例如，功能化生物纳米颗粒的出现，使得传统生物传感器的尺度大为缩小，其大小一般在 100 nm 以下，是一种非常理想的原位、活体、实时获得生命信息的工具，已经用于单细胞水平上生命活动相关参数，如 pH、O_2、K^+、Ca^{2+} 等的测定，[3,4] 还实现了活鼠体内肿瘤的定位和成像，为癌症的诊断和研究带来革命性的变化；现有的微制造技术已经可以加工出具有纳米级针尖的微悬臂探针，既能够提供单个生物分子的三维结构和动态结构变化信息，也能对目标物进行高灵敏检测。[5,6]

另一方面，生物体的一些结构就是在纳米尺度上的，直接利用或模仿这些细微结构，也是实现纳米生物传感的有效手段。例如，细胞膜表面有许多纳米级的微小通道，可以选择性地使营养物质出入细胞。在此基础上构建的仿生纳米通道，可以让生物分子一个一个地通过，提供有关尺寸、组成、结构等方面的信息。这一方法已经被用于核酸的高速测序，速度超过每秒 1000 个碱基。[7,8]

但是，纳米生物传感技术的发展仍然面临着很多问题，离真正的大规模应用还有相当的距离，主要体现在以下几个方面：

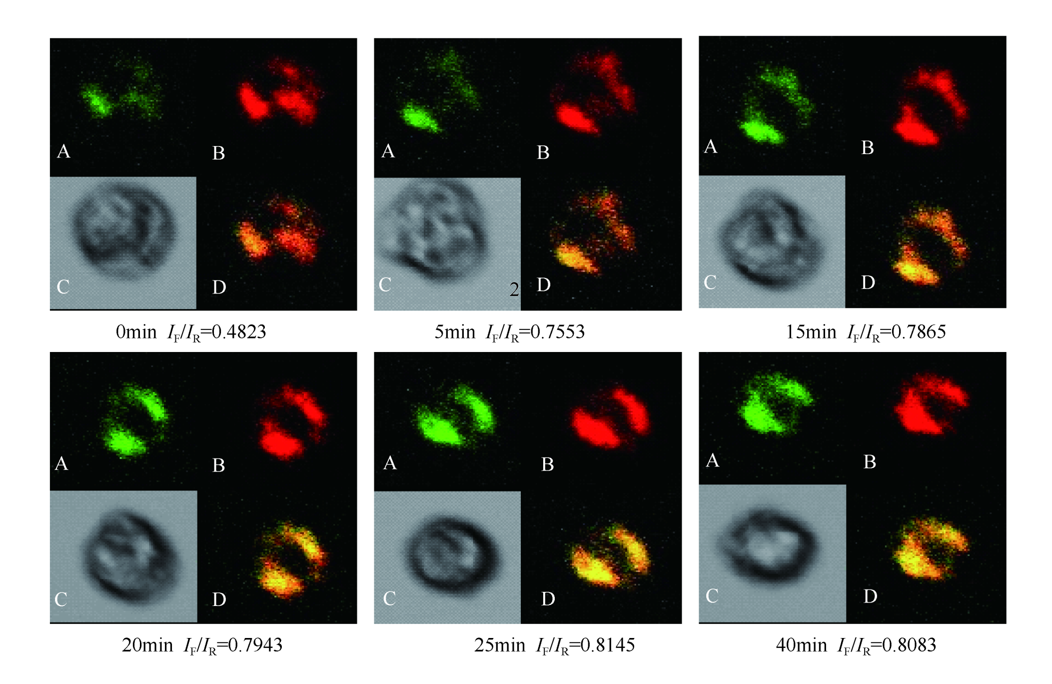


图 1　具有内参比的 pH 荧光纳米传感器用于氯喹处理后巨噬细胞中 pH 的动态监测

A．胞内纳米传感器的 pH 敏感染料（FITC）绿色荧光成像图；B．胞内纳米传感器的参比染料（Rubpy）红色荧光成像图；C．细胞光学成像图；D．A 与 B 的叠加。加入氯喹后，溶酶体内的 pH 上升，使得纳米颗粒中 FITC 的荧光增强而 Rubpy 的荧光强度保持不变

（1）传感机理的研究还需进一步深入。纳米生物传感涉及的材料和器件主要集中在 1～100 nm 这个尺度上，表面效应、量子效应、界面效应等非常明显，物理、化学性质与常规尺度物质有很大的差别。以微悬臂传感器为例，一般都认为其共振频率会因为物质在其表面的吸附而降低，因此尺寸越小就会越灵敏。但是新的研究表明，纳米级微悬臂传感器的响应比以前想像的要复杂得多，尺寸的减小并不一定会使传感器更加灵敏。[6] 可见，准确揭示纳米水平上的传感机理仍然是纳米传感研究领域的关键之一。

（2）需要发展新的分子识别体系。为了能在复杂的生命体系中准确识别出分析对象，利用生物分子间的特异性结合，如核酸杂交、蛋白质相互作用等，在传感技术中是非常有效和常用的方法。但是，基于生物分子的识别体系往往存在制备复杂、稳定性差、价格昂贵等缺点，例如，核酸分子探针在生物体内很容易被降解，使其应用受到了限制。[9] 人工合成的冠醚、杯芳烃以及环糊精等分子具有较好的稳定性，但是一般来说只能识别简单的离子和有机小分子。冠醚等分子还具有较强的毒性，不能直接用于活体监测。因此，探索分子识别的相互作用过程与机制，建立和完善相关基础理论，以发展新的分子识别体系，是纳米生物传感

领域一个关键性基础问题。

（3）需要引入新的传感信号转换与检测方法。为了实现痕量生物分子的检测，往往需要对目标物进行富集，或者将分子识别过程与一些生物或化学反应相结合，放大分子识别事件的信号，比较典型的有酶联免疫分析、PCR扩增、银染法等。然而，这类方法对生物体往往有较大影响，难以在原位、实时、活体的检测中得到应用。因此，如何在不对生物体造成明显扰动的情况下得到足够强的传感信号，是一个难度较大，但又迫切需要解决的问题。

（4）与纳米材料有关的许多技术问题仍有待解决。在纳米材料的应用过程中，非特异性吸附和聚集可能是最难解决的问题之一。[4]特别是在复杂的生物体系中，这一问题严重影响了痕量目标物的检测。可见，尺寸的减小并不总是带来正面效应。如何改善纳米材料及其表面的性能，降低非特异性吸附以及材料本身的聚集，是高灵敏、高选择性纳米传感器件研究的重点和难点之一。

（5）纳米传感器件以及构成纳米传感器件的材料的生物效应，是纳米传感技术发展与应用中不可回避的关键问题。这些人工合成纳米材料以及经过改造的生物分子对生物机体本身以及生物体赖以生存的环境究竟有什么样的负面影响，目前仍然知之甚少，是全球科学界亟待研究的一项重要课题。因此，有必要对这些器件和材料的安全性进行评估，考虑其潜在的生物效应和环境风险，为充分发挥纳米传感技术的优势提供技术支持。[10]

参考文献

[1] 汪尔康主编．生命分析化学．北京：科学出版社，2006

[2] 张先恩主编．生物传感器．北京：化学工业出版社，2006

[3] McDonagh C，Burke C S，MacCraith B D．Optical chemical sensors．Chem．Rev．，2008，108：400～422

[4] Yan J，Esté vez M C，Smith J E，Wang K，He X，Wang L，Tan W．Dye-doped nanoparticles for bioanalysis．Nano Today，2007，2：44～50

[5] Goeders K M，Colton J S，Bottomley L A．Microcantilevers：sensing chemical interactions via mechanical motion．Chem．Rev．，2008，108：522～542

[6] Gupta A K，Nair P R，Akin D，Ladisch M R，Broyles S，Alam M A，Bashir R．Anomalous resonance in a nanomechanical biosensor．PNAS，2006，103：13362～13367

[7] Murray R W．Nanoelectrochemistry：Metal nanoparticles，nanoelectrodes，and nanopores．Chem．Rev．，2008，108：2688～2720

[8] Martin C R，Siwy Z S．Learning nature's way：Biosensing with synthetic nanopores．Science，2007，317：331～332

[9] Marti A A，Jockusch S，Stevens N，Ju J，Turro N J．Fluorescent hybridization probes for sensitive and selective DNA and RNA detection．Acc．Chem．Res．，2007，40：402～409

[10] Nel A，Xia T，Mädler L，Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. Science，2006，311：622～627

撰稿人：王柯敏
湖南大学化学化工学院，kmwang@hnu.cn

碳纳米管材料在分子成像以及癌症早期诊断领域的应用

Application of Carbon Nanotubes in Molecular Imaging and Early Tumor Diagnosis

目前，各种肿瘤的发病率逐年上升，虽然随着治疗手段的进步，生存率有所提高，但死亡率仍然居高不下。临床数据显示，大部分的癌症患者在接受目前的影像学检查确诊时，已丧失治疗的最佳时机。由此可见，早期发现和诊断是提高肿瘤病人生存率的关键。

影像学作为肿瘤诊断的主要手段，在肿瘤早期诊断中有着不可替代的作用。但是，以往影像学诊断的重要依据是形态学表现，这些表现一方面需要肿瘤达到一定大小（至少 5 mm 以上）才能出现，另一方面特异性差，良恶性病变之间有很大重叠。而早期肿瘤体积小，形态学特征很难确定，所以早期诊断成为难以突破的瓶颈，漏诊、误诊情况可达 38%左右，如此必然导致许多肿瘤错过早期发现和诊断的最佳时机而发展至中晚期，或者在早期误诊为良性，到中晚期才予以确诊。

分子影像学是传统医学影像技术与分子生物学等学科相结合而诞生的新兴学科，被美国医学会评为未来最具有发展潜力的十个医学科学前沿领域之一，被誉为 21 世纪的医学影像学。传统医学影像诊断显示的是生物组织细胞病变的解剖变化，而分子影像学则着眼于生物组织细胞或分子水平的生理和病理变化，它不仅可以提高临床诊治疾病的水平，更重要的是有望在分子细胞水平发现疾病，真正达到早期诊断[1]。分子在体（*in vivo*）成像技术的研究符合以保障生命健康和提高生活质量为目标的疾病早期诊断、药物疗效评价、无创连续监测的需求。近年来，分子影像领域的发展迅速，各国也逐渐加大在该领域研究投入，2001 年美国国立卫生研究院（NIH）建立了国家生物医学成像与生物工程研究院，旨在推动分子成像技术的发展；我国科技部于 2006 年批准“973 计划”项目“分子影像关键科学技术问题的研究”，预示该学科领域迫切的发展需要以及巨大的发展前景。

20 世纪 90 年代初纳米科学技术的迅速发展，使人类认知在原子尺度上进入微观领域，极大地改变了人们的思维，革新了人们的观念。由于其所特有的各种效应包括量子尺寸效应，小尺寸效应，表面和界面效应，宏观量子隧道效应，纳米材料成为科学界的研究热点。纳米微粒的尺寸一般比生物体内的细胞、红血球

小得多，这就为生物医学研究提供了一个新的研究途径。自 20 世纪被发现以来，碳纳米管（carbon nanotubes）以其独特的结构以及优异的物理化学性质被广泛地研究应用在各个领域。近来，碳纳米管应用在生物医学以及药物载体方面的研究成为新的热点，而其在分子成像领域包括磁共振成像（MRI）、近红外成像（NIR）、正电子发射断层扫描（PET）的研究更是具有巨大的应用前景。

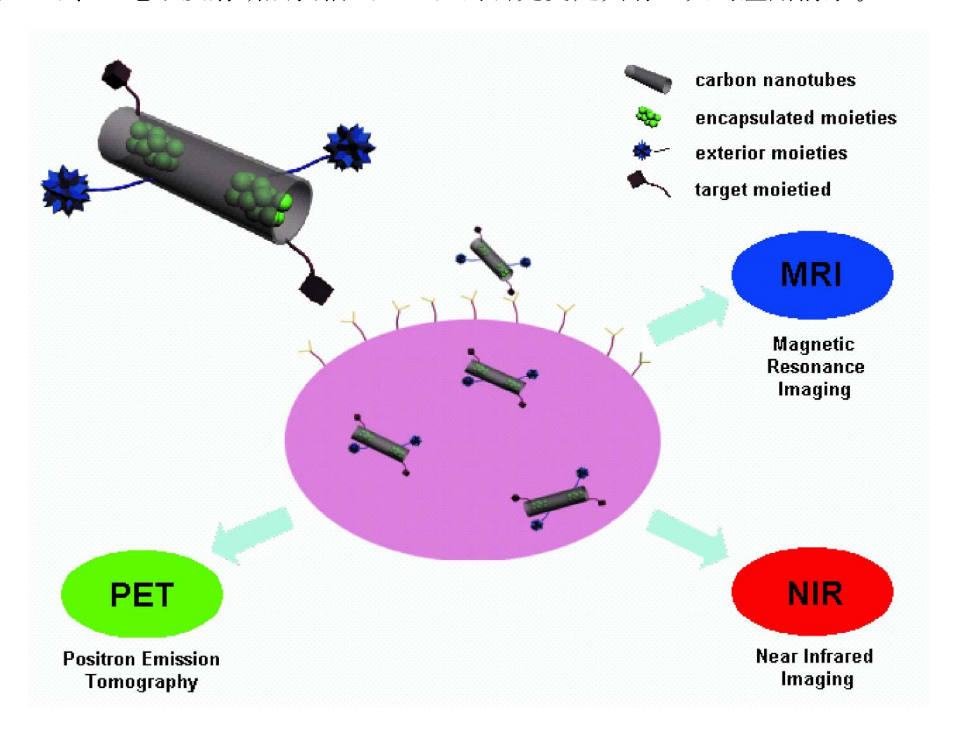


图 1　碳纳米管在生物医学及药物载体方面的应用

磁共振成像（MRI）技术以无辐射损伤、无破坏性、无试剂侵入并能从分子水平到整体脏器系统的研究活体和动态过程等突出优点受到科学界的高度重视，发展相当迅速，这一新的医学诊断影像技术迅速在各国普及起来，成为临床诊断的重要工具。虽然具有较显著的空间分辨率，但磁共振成像技术较低的灵敏度也一直阻碍了其在分子成像领域的应用，为了得到满意的对比效果，必须使用较高浓度的造影剂，而提高对比剂的成像能力即弛豫度则是最为有效的解决方法。按照 SBM 模型的预测，在成像磁场（0.5～1.5T）具有较长的旋转相关时间（τ_R）以及相对较快的水交换速率的体系可能具有较高的弛豫度，碳纳米管等纳米材料的特殊性质为此提供了可行途径。以三氯化钆通过超声作用沉积到经氟化高温热裂解的超短单壁碳纳米管（SWNT）内部，发现其弛豫度不仅为商用造影剂的 40～90 倍[2]，并且在 pH 值为 7.0～7.4 范围内对酸碱度极其敏感，可望应用于

肿瘤的早期诊断之中[3]。以多壁碳纳米管（MWNT）吸附两性的金属钆螯合物后形成的复合物具有阳性以及阴性造影剂的性能[4]。另外，以 Fe_3O_4 沉积到氧化的碳纳米角（carbon nanohorns）的表面形成超顺磁性的纳米角，在动物实验中当剂量在 8 mg/kg 以下没有表现任何的毒性[5]，也同样显示其应用前景。

由于生物体在近红外光区（NIR）基本上不吸收，而 SWNT 对其却有强烈的吸收因此能在复杂的生物体环境中被检测，研究证明进入细胞以后的 SWNT 仍然能够观察到其近红外荧光信号借此可研究其在活体内的药物动力学行为。以 DNA 包裹碳纳米管-铁氧化合物的复合物不仅具有 MRI 信号，而对 NIR 吸收可应用于细胞成像中[6]。更进一步的是，利用 SWNT 所发射独特的近红外荧光，能对果蝇活体内分布的 SWNT 进行非破坏性成像观测，而碳管本身不对果蝇产生不良生理影响[7]。通过对 SWNT 表面修饰特定的抗体，可以特异性地识别某一类具有特定受体的细胞进行靶向成像[8]。除此以外，SWNT 对近红外光的吸收可引起局部的温度上升，结合靶向修饰即可对肿瘤细胞进行特异性识别并将其杀灭[9]，可见碳纳米管在近红外光区对于肿瘤的应用有望集诊断与治疗为一体。

传统的医学影像技术显示的是疾病引起的解剖和结构变化，而正电子发射断层扫描技术（PET）显示的则是人体的功能变化，特别适用于在没有形态学改变之前，早期诊断疾病，发现亚临床病变以及评价治疗效果，研究证明 PET 可用于跟踪碳纳米管在活体中的分布，经放射性核素标记并以带 RGD 肽段修饰的 SWNT 可对癌细胞进行靶向，而碳管的特异性积累可以使肿瘤细胞部位呈现强烈的 PET 信号[10]。通过共价键合放射性金属螯合物，荧光基团以及肿瘤细胞特异性识别的单克隆抗体，SWNT 可实现对肿瘤细胞选择性多功能的标记[11]。

碳纳米管的研究与应用给分子成像以及肿瘤的诊断带来了新的机遇与发展，然而，如何利用纳米管材料作为载体在细胞水平实现肿瘤靶向诊断仍然是该领域面临的重大挑战。此外，碳管在内的纳米材料的安全性仍然值得高度的重视，如何合理安全地利用纳米材料则面临着新的挑战。纳米材料对人体和环境的毒性以及其机理仍然在研究之中，目前还没有明确的结论，这就要求在临床以及实际应用之前，需要充分考虑其生物相容性，细胞毒性，相关作用机理及防御措施，为更有效的应用奠定基础。

参 考 文 献

[1] Weissleder R. Molecular imaging: Exploring the next frontier. Radiology, 1999, 212: 609～614

[2] Sitharaman B, et al. Superparamagnetic gadonanotubes are high-performance MRI contrast agents. Chem. Commun., 2005: 3915～3917

[3] Hartman, K B, et al. Gadonanotubes as ultrasensitive pH-smart probes for magnetic reso-

nance imaging. Nano Lett., 2008, 8 (2): 415～419

[4] Richard C, et al. Noncovalent functionalization of carbon nanotubes with amphiphilic Gd^{3+} chelates: Toward powerful T1 and T2 MRI contrast agents. Nano Lett., 2008, 8 (1): 232～236

[5] Miyawaki J, et al. In vivo magnetic resonance imaging of single-walled carbon nanohorns by labeling with magnetite nanoparticles. Adv. Mater., 2006, 18: 1010～1014

[6] Choi J H, et al. Multimodal biomedical imaging with asymmetric single-walled carbon nanotube/iron oxide nanoparticle complexes. Nano Lett., 2007, 7 (4): 861～867

[7] Leeuw T K, et al. Single-walled carbon nanotubes in the intact organism: Near-IR imaging and biocompatibility studies in drosophila. Nano Lett., 2007, 7 (9): 2650～2654

[8] Welsher K, et al. Selective probing and imaging of cells with single walled carbon nanotubes as near-infrared fluorescent molecules. Nano Lett., 2008, 8 (2): 586～590

[9] Kam N W S, et al. Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction. Proc. Natl. Acad. Sci., 2005, 102 (33): 11600～11605

[10] Liu Z, et al. In vivo biodistribution and highly efficient tumour targeting of carbon nanotubes in mice. Nature Nanotech., 2007, 2: 47～52

[11] McDevitt M R, et al. Tumor targeting with antibody-functionalized, radiolabeled carbon nanotubes. J Nucl. Med., 2007, 48 (7): 1180～1189

撰稿人：蔡少瑜　孔继烈

复旦大学化学系，jlkong@fudan.edu.cn

基于量子点标记的生物活体动态示踪成像

Quantum Dots-Based *in vivo* Biotracking and Bioimaging

复杂生命体系生化信息的获取和解析是生命分析化学的基本任务。随着生命科学研究的深入，迫切需要发展能满足生命活动过程动态研究的方法和技术。对活体、原位、实时动态示踪与成像方法和技术的需求是当代生命科学向分析化学提出的巨大挑战，也是目前生命分析化学的热点领域。

由于生命体系的复杂性以及生物分子特异性识别所产生的信号往往很微弱，因此，生物或生物化学信息获取常采用标记技术。标记技术往往通过生物探针来实现，即藉同时具有示踪和生物靶向功能的生物探针将生物分子特异性识别或相互作用信息转换为可测量信号，以提取和放大生命活动信息，为揭示生命现象和生命活动规律奠定基础。通常，基于有机染料标记（示踪）的分子探针的荧光示踪和成像方法，由于有机荧光染料易于光漂白分解，难以进行长时间的跟踪和成像。因此，迄今为止，真正能长时间实时跟踪的活体动态荧光成像方法还未见报道。

半导体荧光量子点（fluorescent semiconductor quantum dots）标记技术因具有某些独特的优势，可望在活体动态荧光示踪与成像方法发展中发挥重要作用，因而受到广泛关注。当半导体粒子的尺寸减小到某一值（数十纳米到数纳米）时，由于量子尺寸效应，即半导体纳米晶粒（semiconductor nanocrystals）电子的运动被限域在纳米空间，其能级将由体相晶体连续（准连续）的价带和导带分裂为分立的量子化的能级，能隙变宽，致使其发光性质具有量子化的特点，因而通常称为量子点（quantum dots，QDs）。与传统的有机荧光染料相比，半导体荧光 QDs 具有很多优异的荧光性质，如：激发光谱宽、发射光谱窄而对称且其波长可通过晶粒尺寸和组成从可见到红外波长范围进行调控、在很宽光谱范围的吸收系数大、量子产率高、光稳定性好（不易光漂白）、斯托克斯位移大、荧光寿命长、荧光亮度高、可实现一元激发多元发射的同时多色标记等[1]。因此，QDs 作为一类新型的荧光标记物在长时间、高灵敏、多靶、生物活体动态示踪和成像中具有重要的应用价值。

半导体荧光 QDs 基本上是由周期表中Ⅱ族-Ⅵ族（如 CdTe、CdSe 等）或者Ⅲ族-Ⅴ族（如 InP、InAs 等）的元素组成，通过调节粒子大小和组成，QDs 的荧光发射波长可覆盖可见光及近红外光区[1]。通常高温裂解法制备的 QDs 具有

较好的光学性质。目前应用于生物医学领域的 QDs 主要是由高温裂解法制备的核/壳型 QDs 如 CdSe/ZnS，一般来说，核为荧光发射体，外壳起修补激发缺陷和保护作用，可提高荧光量子产率和 QDs 的光化学稳定性[2,3]。高温裂解法制备的 QDs 通常情况下只能溶于有机溶剂，不溶于水溶液，因此难以直接应用于生物体系。1998 年，Alivisatos 小组[4]和聂书明小组[5]同时实现了高温裂解法制备 QDs 的水溶性化，并成功将其应用于细胞成像，开创了 QDs 在生物医学领域的应用。基于 QDs 标记的生物活体动态示踪成像是最能充分发挥 QDs 优势的应用领域，最有希望实现真正的活体动态跟踪与成像。QDs 的高荧光量子产率、高亮度和高度的光稳定性便于实现单个粒子标记的高灵敏长时间动态跟踪一些生命活动过程。另外，基于 QDs 的同时多色标记特点可实现多靶的同时跟踪与成像。

Nie 等研究了量子点标记多肽在细胞内的运动，对细胞摄取纳米粒子、胞内输运和出泡等过程提出了新见解[6]。Al-Jamal 等将 CdSe/ZnS QDs 包裹进双层脂质体囊泡的疏水腔中，借助量子点的荧光性能监测到囊泡在人肺癌 A549 细胞中的运动过程，并将 QDs 包裹进阳离子脂质体囊泡的疏水腔中再注入到移植了子宫颈癌的裸鼠体内，可通过量子点的荧光观察到囊泡在癌组织的聚集[7]。基于 QDs 标记生物探针可研究癌细胞的转移（图 1）[8]。尽管基于 QDs 标记的示踪与成像方法研究已经取得了一定的进展并在生物医学应用中显示出非常诱人的发展前景，但离实际应用要求还有相当大的差距。量子点用于活细胞成像时，很易积聚在细胞内部，不利于荧光监测[9]；基于量子点的荧光探针用于活体成像时会在肾脏、肝脏和脾脏中聚集，对靶向成像不利[10]。因此，为将基于量子点标记的生物活体动态示踪成像的可能变成现实，主要需解决两方面的问题，即量子点标记生物探针的可靠性和与其应用相适应的仪器方法。新仪器方法发展较快，如激光共焦快速活细胞动态成像系统已商品化，虽然也还存在一些问题，但已能在一定程度上满足细胞水平生命过程动态跟踪需要。而相对来说，量子点标记生物探针的可靠性则存在的问题较大。

量子点标记作为一种纳米标记技术，不可避免地会存在很多问题。由于纳米材料属于不稳定的分散体系，在离子强度较高的复杂生物体系中应用时，将不可避免地会存在团聚、非特异性吸附等一系列问题。对于活体应用来说，问题还更复杂，至少，还必须考虑如何对抗生物系统自身防御体系对量子点标记探针的清除。综合考虑纳米材料和生物体系的特殊性和复杂性，归纳起来，至少非常有必要系统研究如下问题：稳定性（包括量子点本身的稳定性和量子点标记生物探针的稳定性，特别是抵抗活体的防御系统清除的稳定性）、活性及特异性、非特异性吸附、生物效应、表征特别是表面结构定量表征、检测的定量问题（涉及不同单颗量子点本身性质的一致性）、量子点 Blinking 对动态跟踪的影响、激发和发射光的穿透能力、量子点本身的生物毒性（或干扰）等，其实还有更多问题，不

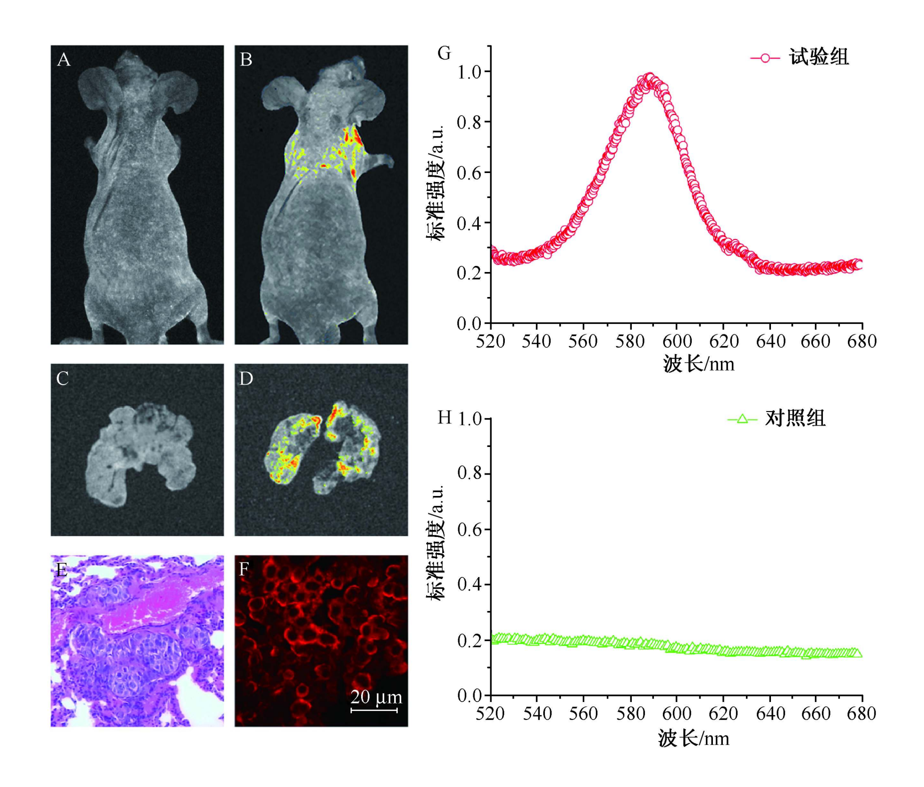


图 1　基于量子点标记生物探针的人肝细胞癌肺转移细胞株（HCCLM6）肺转移模型的活体靶向成像[8]

一一列举。总之，无论是示踪功能单元和靶向识别功能单元可控偶联构建量子点标记生物探针，还是探针稳定性、靶向性、非特异性吸附消除、生物相容性、生物效应等，涉及量子点标记纳米生物探针可靠性的许多关键问题终究都取决于对纳米尺度表（界）面结构和性质的认识及其有效调控，即所谓的“纳米尺度生物表面化学”。为构建可靠的量子点标记生物探针，必须综合考虑上述表面化学相关的问题。值得一提的是，尽管已经发展了很多的量子点合成方法，但也仍需努力发展新的、温和、绿色的合成方法，以及近红外量子点和不含重金属离子的无毒量子点的合成方法，以制备满足活体应用需求的高质量量子点。可见，还需要进行大量、系统的研究，路还很长。

参 考 文 献

[1] Michalet X, Pinaud F F, Bentolila L A, Tsay J M, Doose S, Li J J et al. Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics. Science, 2005, 307: 538～544

[2] Hines M A, Guyot-Sionnest P. Synthesis and characterization of strongly luminescing ZnS-capped CdSe nanocrystals. J Phys Chem, 1996, 100: 468～471

[3] Xie H Y, Liang J G, Liu Y, Zhang Z L, Pang D W, He Z K et al. Preparation and characterization of overcoated II-VI quantum dots. J Nanosci Nanotechnol, 2005, 5: 880～886

[4] Bruchez M J, Moronne M, Gin P, Weiss S, Alivisatos A P. Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. Science, 1998, 281: 2013～2015

[5] Chan W C W, Nie S. Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection. Science, 1998, 281: 2016～2018

[6] Ruan G, Agrawal A, Marcus A I, Nie S. Imaging and tracking of tat peptide-conjugated quantum dots in living cells: new insights into nanoparticle uptake, intracellular transport, and vesicle shedding. J Am Chem Soc, 2007, 129: 14759～14766

[7] Al-Jamal W T, Al-Jamal K T, Tian B, Lacerda L, Bomans P H, Frederik P M. et al. Lipid-Quantum Dot Bilayer Vesicles Enhance Tumor Cell Uptake and Retention in Vitro and in Vivo. ACS Nano, 2008, 2: 408～418

[8] Chen L D, Liu J, Yu X F, He M, Pei X F, Tang Z Y, Wang Q Q, Pang D W, Li Y. The biocompatibility of quantum dot probes used for the targeted imaging of hepatocellular carcinoma metastasis. Biomaterials, 2008, 29: 4170～4176

[9] Derfus A M, Chan W C W, Bhatia S N. Intracellular delivery of quantum dots for live cell labeling and organelle tracking. Adv Mater, 2004, 16: 961～966

[10] Gao X H, Cui Y Y, Levenson R M, Chung L W K, Nie S M. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. Nat Biotechnol, 2004, 22: 969～976

撰稿人：庞代文

武汉大学化学与分子科学学院，dwpang@whu.edu.cn

基于谱学成像的多功能纳米探针研究

Study on Spectroscopy Imaging-Based Multifunctional Nanoprobes

过去一个世纪遗传学和分子生物学的辉煌成就将整个生命科学推进到探寻生命运动规律的新阶段。生命科学对生命活动的研究层次也从个体、系统、器官、组织、细胞深入到微观的分子水平和亚分子水平，同时也为跟踪和探测生物体系的科学家提出了新的挑战。生命运动的机理和规律是在活体里进行，因此理想的跟踪和探测技术必须遵循以下原则：在细胞、组织和器官中高的时间和空间分辨率，非侵入性，不损伤生命体样品。从这方面考虑，谱学成像技术具有非常大的优势[1]。

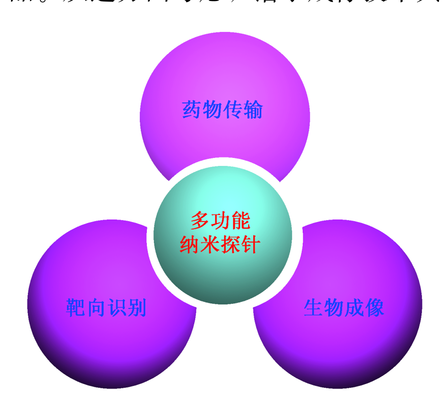


图 1　多功能纳米探针的应用

谱学成像技术目前已经在癌症等人类重大疾病的检测和预警方面取得了一定成绩，并且有一些如 CT、磁共振成像技术及荧光成像技术已经在临床上得到应用。然而生命体是一个非常复杂的系统，现有的谱学成像技术还远不成熟，例如最近发现临床用的钆类磁共振成像造影剂会引起肾源性纤维化皮肤病，并且现有的光学成像系统也面临着组织的低穿透性、较高的背景干扰及材料的生物兼容性差等不足[2]。为了解决传统的谱学成像技术在实际的生物检测、生命科学及医学应用等过程中面临的许多新问题，迫切需要发展前沿技术以取得关键性突破。纳米科学的诞生无疑为此提供了一个新的契机，探索基于谱学成像的新型纳米探针已成为分析化学学科的重要任务之一。

目前可用于谱学成像的纳米探针材料主要包括磁性纳米粒子、半导体量子点、金属纳米粒子、染料及稀土配合物纳米粒子等，这些纳米探针材料在生物检

测、生命科学及医学等方面展现了广阔的应用前景[3,4]。众所周知，癌症的早期诊断和治疗是现代医学亟需解决的一个难题。癌症的产生是在细胞和分子水平上正常细胞癌变而形成的。纳米探针的大小介于细胞和分子之间，因此在纳米尺度上对癌症进行诊断和治疗具有其他方法不可比拟的优势。尤其在过去十几年中纳米科技得到广泛发展，各种纳米尺度探针材料制备技术大量涌现，经过不断筛选改进，目前已发展相对完善。其中一些具有高度重现性、性能优良并且在癌症诊断和治疗方面具有广阔应用前景的纳米探针在国内外已有专利申请并部分获授权。但是从实际应用角度考虑，单一性质纳米探针远远满足不了癌症诊断和治疗的临床需求。例如超顺磁性氧化铁纳米粒子在临床上已被成功用作磁共振成像技术探针以诊断恶性病变的肿瘤组织，但是单独利用磁共振成像技术却不能实现肿瘤组织成像的直接肉眼观察，无法实时指导临床的肿瘤切除手术[5]。因此设计合成新型的谱学成像纳米探针，对于研究生命运动规律以及重大疾病的早期诊断等具有重要意义和切实的应用价值。

另外，食品安全、环境污染、毒品等违禁品及核生化恐怖源的检测等与生命科学息息相关的各个领域的发展也对光谱成像技术提出了更高的要求。例如通过生物体内环境污染物（如重金属离子和有机物等）的直接成像可以快速检测和分析人类活动对生态系统的影响，有利于人们合理地利用生物资源以保证人类社会的可持续发展。探索将两种或者多种具有不同性质的纳米材料复合构建新型谱学成像纳米探针日渐成为目前的研究热点[6,7]。遗憾的是，目前多功能谱学成像纳米探针的制备技术和检测手段多基于原有方法的改进，特别是靶向多功能纳米探针的集成设计、毒理以及它们在生物检测、生命科学与重大疾病诊断和治疗方面的应用国际上尚属起步阶段，尚无专利和成熟方法可循，这为我们的研究提供了机遇与挑战。

设计能用于生物医学方面的多功能纳米探针，首先要考虑到纳米探针的生物兼容性和毒性的问题。一般来说，纳米探针基本构架由易于功能化修饰的二氧化硅、PLGA 等生物兼容性材料组成，或者在纳米探针的外壳包覆一层生物兼容性材料，然后将不同性质的纳米粒子通过化学和物理的方法偶联到构架材料中。也可以将药物或者药物的前驱体通过吸附、共价结合等方式连接在构架材料中，最后在构架材料的表面修饰一些对癌症细胞或者病原体特异性结合的小分子或者抗体。通过这样设计，可以将不同的谱学成像手段结合起来，利用多功能成像优势克服单一谱学成像的不足，从而实现对癌症或其他疾病更准确灵敏的检测和诊断。通过在纳米探针表面偶联对癌症细胞或病原体特异性结合的分子，装载药物分子，可以进一步将诊断和治疗一体化，实现对癌症或其他疾病的早诊断早治疗，最大程度地缓解病人的痛苦，恢复健康。基于谱学成像的多功能纳米探针的相关研究目前在国际上刚出现苗头，主要的科学问题有：如何实现多功能纳米探针的集成设计优化；怎样实现快速、高灵敏、高通量及特异性的检测；如何把检

测和治疗（或修复）有机统一起来等[8]。

基于谱学成像的多功能纳米探针研究是一项多学科交叉的研究课题，涉及谱学、化学、物理、材料、生物、医学、生命科学、纳米科学等多个学科的融合交叉，需要各个领域的研究工作者共同参与才能顺利完成[9]。因此，这项研究不仅推动谱学成像技术和纳米技术的快速健康发展，也为上述许多其他学科提出新的挑战，从而进一步推动各学科的发展。

参考文献

[1] Zabow G, Dodd S, Moreland J, Koretsky A. Micro-engineered local field control for high-sensitivity multispectral MRI. Nature, 2008, 453: 1058～1063

[2] Pan D, Caruthers S D, Hu G, Senpan A, Scott M J, Gaffney P J, Wickline S A, Lanza G M. Ligand-directed nanobialys as theranostic agent for drug delivery and manganese-based magnetic resonance imaging of vascular targets. Journal of the American Chemistry Society, 2008, ASAP Article, 10.1021/ja801482d

[3] Bruchez Jr M, Moronne M, Gin P, Weiss S, Alivisatos A P. Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. Science, 1998, 281: 2013～2016

[4] Verma A, Uzun O, Hu Y, Han H S, Watson N, Chen S, Irvine D J, Stellacci F. Surface-structure-regulated cell-membrane penetration by monolayer-protected nanoparticles. Nature Materials, 2008, 7: 588～595

[5] Santra S, Bagwe R P, Dutta D, Stanley J T, Walter G A, Tan W H, Moudgil B M, Mericle R A. Synthesis and characterization of fluorescent, radio-opaque, and paramagnetic silica nanoparticles for multimodal bioimaging applications. Advanced Materials, 2005, 17: 2165～2169

[6] Kircher M F, Mahmood U, King R S, Weissleder R, Josephson L. A multimodal nanoparticle for preoperative magnetic resonance imaging and intraoperative optical brain tumor delineation. Cancer Research, 2003, 63: 8122～8125

[7] Pregibon D C, Toner M, Doyle P S. Multifunctional encoded particles for high-throughput biomolecule analysis. Science, 2007, 315: 1393～1396

[8] Kim S, Ohulchanskyy T Y, Pudavar H E, Pandey R K, Prasad P N. Organically modified silica nanoparticles co-encapsulating photosensitizing drug and aggregation-enhanced two-photon absorbing fluorescent dye aggregates for two-photon photodynamic therapy. Journal of the American Chemistry Society, 2007, 129: 2669～2675

[9] Burns A, Owb H, Wiesner U. Fluorescent core-shell silica nanoparticles: towards "Lab on a Particle" architectures for nanobiotechnology. Chemical Society Reviews, 2006, 35: 1028～1046

撰稿人：逯乐慧

中国科学院长春应用化学研究所，lehuilu@ciac.jl.cn

蛋白质分子印迹方法学研究

Molecular Imprinting of Proteins

分子印迹技术（molecular imprinting technology，MIT）是利用抗体作用机理，制备具有分子识别作用的仿生材料——分子印迹聚合物（molecularly imprinted polymers，MIPs）的技术。分子印迹聚合物的制备过程一般为：模板分子与功能单体相互作用形成超分子复合物，在交联剂的作用下形成聚合物，然后在一定的条件下除去模板分子，聚合物中就形成了与模板分子空间结构互补的具有多重作用的空穴。这样的空穴具有“记忆”功能，可以选择性地吸附模板分子。同时分子印迹聚合物还具有稳定性好、制备简单、操作方便、可以进行大批量生产的优点，因此近年来发展很快，并被成功应用于传感器、色谱填料、固相萃取等领域[1~3]。迄今为止，小分子化合物的印迹技术已经十分成熟，然而蛋白质等生物大分子的印迹研究较少。随着生物医学的研究进展，简单、快速的蛋白质检测与分离技术已成为生命科学研究和疾病早期诊断的急需手段，也是分析化学学科的重要任务之一。目前利用抗体分子识别为基础的检测和分离技术是实现蛋白质检测和分离的最有效方法，但是抗体存在制备复杂耗时、产量低、稳定性差、价格昂贵等缺点。因此，将分子印迹技术用于蛋白质的分子识别和分离检测，既是对分子印迹技术的挑战，也是机遇，同时也有着巨大的科学意义和应用前景。

近年来不少学者对蛋白质的分子印迹进行了许多有益的尝试，并取得了一定的进展。制备蛋白质分子印迹聚合物的方法主要包括包埋法、表面印迹法和抗原决定簇印迹法。有的文献又将蛋白质分子印迹分为 3D 和 2D 法：3D 印迹是指在本体聚合中将模板蛋白质进行完全包埋而产生印迹效果的方法；2D 印迹是指在固相载体表面进行蛋白质印迹的方法，这时模板蛋白质只是部分镶嵌在聚合物中。从某种意义上可以认为包埋法即 3D 法，表面印迹法即 2D 法[4]。

包埋法是由 Hjertin 等提出的[5]，他们以丙烯酰胺为单体合成了低交联度的凝胶，对不同蛋白质等进行了印迹，得到具有良好选择性的分子印迹聚合物，不同的印迹蛋白质能被相应的凝胶所吸附，而非印迹蛋白质则不能被吸附，对于氨基酸序列和空间结构相似的鲸和马的肌红蛋白，以马肌红蛋白为印迹分子的分子印迹聚合物只能选择性地吸附马肌红蛋白，而不能吸附鲸的肌红蛋白，说明分子印迹聚合物特异性程度很高。其他用于蛋白质包埋法印迹的体系还包括：溶胶凝

胶、水凝胶、壳聚糖等。包埋法的优点在于操作简单，特异性好；缺点在于模板蛋白质难以洗脱，且非特异性吸附较为严重。

最有代表性的蛋白质表面印迹工作是由 Ratner 等完成的[6]，他们将蛋白质吸附在亲水的云母表面，然后将一个二糖类分子薄层覆盖在吸附的蛋白质上，该二糖类分子层便通过大量的氢键与蛋白质作用。随后去除云母并溶解蛋白质，最终形成一种多糖覆盖的、具有蛋白质形状的纳米凹坑。另一种比较有代表性的表面印迹法是将模板蛋白质直接和功能单体混合，然后在固相载体表面形成纳米级的聚合物膜，当这层聚合物膜足够薄时（小于 10 nm），模板蛋白质仅是部分嵌入聚合物膜中，也可达到表面印迹的效果[7]。图 1 是我们课题组使用聚多巴胺在四氧化三铁纳米颗粒表面进行蛋白质分子印迹的示意图。表面印迹法的优点在于克服了包埋法中空间位阻的影响，使蛋白质分子能自由进出识别位点。但是表面印迹法操作较复杂，而且由于仅印迹了模板蛋白质结构的一部分，识别特异性较差。

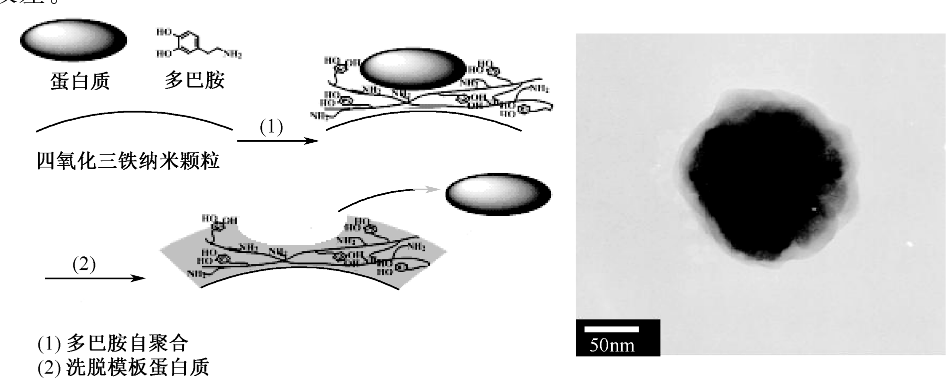


图 1　利用多巴胺在四氧化三铁纳米颗粒表面进行蛋白质分子印迹示意图

抗原决定簇法的原理来源于自然界抗体对蛋白质的识别，蛋白质上能引起免疫应答，并与抗体专一结合的特定部位，称为抗原决定簇，一般为蛋白质表面的一段多肽序列。因此抗原决定簇法所用的模板分子不是整个蛋白质，而是蛋白质表面的一段多肽。采用该方法得到的分子印迹聚合物不但能识别这一段多肽，也可以识别整个蛋白质分子[8,9]。使用该方法甚至可以实现病毒的识别[10]。由于抗原决定簇法制备的分子印迹聚合物仅与蛋白质部分多肽片段形成特异性强相互作用，而不是与整个蛋白分子通过大量弱作用力实现的，因此抗原决定簇法制备的分子印迹聚合物对蛋白质分子具有较高的特异性和亲和性。但该法只适用于印迹表面多肽序列清楚的蛋白质和分离表面多肽序列不同的蛋白质，对尚不清楚其表面多肽序列的蛋白质却无能为力。

虽然蛋白质的分子印迹的可能性已经得到了证明，将蛋白质分子印迹聚合物

用于蛋白质的检测和分离也有报道，但是蛋白质分子印迹的成功实例仍然有限。目前制约蛋白质印迹的主要因素如下：①蛋白质作为一种非刚性的模板，在分子印迹聚合物中很难产生确切的识别位点；②可与水溶性蛋白质分子具有良好互溶性的单体及交联剂不多；③体积庞大的蛋白质模板难以自由出入传统的聚合物母体，模板分子的永久包埋及较差的传质过程使得分子印迹聚合物的识别能力降低。同时有关蛋白质印迹聚合物的研究更多地集中于制备方法，而对于蛋白质印迹识别机理的研究相对薄弱，制备盲目性较大，缺少理论指导。另外，人们对在识别过程中是印迹孔穴的三维空间结构，还是功能基团，或是其他方面起主导的作用还认识不清；很难确定各非共价作用如氢键、静电力、疏水作用，究竟哪种作用在识别蛋白质中扮演主要角色。这些问题均大大限制了蛋白质分子印迹技术的进一步发展。

蛋白质分子印迹技术是一项挑战性很强的课题，目前尚处于探索阶段。主要的科学问题有：蛋白质分子印迹过程和识别过程的分子机理建立；如何保持在分子印迹过程中模板蛋白质的稳定性；如何有效地实现在水中蛋白质分子与分子印迹聚合物之间的特异识别作用；如何避免分子印迹聚合物的交联结构所造成的空间位阻影响分子印迹聚合物的识别性能等。从目前蛋白质分子印迹技术发展的成果来看，表面印迹法和抗原决定簇印迹法应该代表着蛋白质分子印迹技术将来的发展方向。同时采用生物相容性好的聚合物材料，如聚氨基酸、聚多巴胺、壳聚糖等，来保持印迹过程中蛋白质的稳定性也是一个重要的发展方向。蛋白质分子印迹技术是一项多学科交叉的研究课题，涉及化学、材料学、生物、医学等众多的学科背景。也许我们应该更多地从抗体的分子结构和分子识别过程中获得启示，通过综合应用各学科的知识，才能发展出可靠的蛋白质分子印迹方法。

参 考 文 献

[1] Haupt K, Mosbach K. Molecularly imprinted polymers and their use in biomimetic sensors [J]. Chem. Rev., 2000, 100: 2495～2504

[2] Wulff G. Enzyme-like catalysis by molecularly imprinted polymers [J]. Chem. Rev., 2002, 102: 1～27

[3] Ye L, Mosbach K. Molecular imprinting: synthetic materials as substitutes for biological antibodies and receptors [J]. Chemistry of Materials, 2008, 20: 859～868

[4] Turner N W, Jeans C W, Brain K R, et al. From 3D to 2D: A Review of the Molecular Imprinting of Proteins [J]. Biotechnology Progress, 2006, 22: 1474～1489

[5] Hjerten S, Liao J L, Nakazato K, et al. Gels mimicking antibodies in their selective recognition of proteins [J]. Chromatographia, 1997, 44: 227～234

[6] Shi H, Tsai W B, Garrison M D, et al. Template-imprinted nanostructured surfaces for protein recognition [J]. Nature, 1999, 398: 593～597

[7] Tatemichi M, Sakamoto M, Mizuhata M, et al. Protein-templated organic/inorganic hybrid materials prepared by liquid-phase deposition [J]. Journal of the American Chemical Society, 2007, 129: 10906～10910
[8] Tai D F, Lin C Y, Wu T Z, et al. Recognition of dengue virus protein using epitopemediated molecularly imprinted film [J]. Analytical Chemistry, 2005, 77: 5140～5143
[9] Nishino H, Huang C S, Shea K J. Selective protein capture by epitope imprinting [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45: 2392～2396
[10] Tai D F, Lin C Y, Wu T Z, et al. Artificial receptors in serologic tests for the early diagnosis of dengue virus infection [J]. Chin. Chem., 2006, 52: 1486～1491

撰稿人：杨黄浩
福州大学化学化工学院，hhyang@fio. org. cn

金 属 组 学

Metallomics

随着基因组学，特别是蛋白质组学研究的不断深入开展，金属（或类金属）元素在基因表达和蛋白质合成过程中所发挥的独特作用逐渐引起人们的关注。金属（或类金属）元素在生物组织和细胞中的含量、分布和存在形态是深入研究和认识其在生命过程中的作用机制的必要信息。金属组（metallome）和金属组学（metallomics）的概念就是在这样的背景下分别由英国牛津大学 R. J. P. Williams 和日本名古屋大学 H. Haraguchi 提出，相关研究因迅速开展而不断深入[1,2]。

金属组学研究的内容主要包括生命体系中含有金属（或类金属）元素的生物活性分子的含量、分布和存在状态的分析检测以及其在维持生理环境、信号传导以及酶催化等生命过程中所扮演的角色和功能的机制[3]，它处于化学与生命和环境科学的交叉地带，分析科学在其中发挥着不可替代的作用（图 1）。金属组学研究的开展对分析科学现有仪器和方法学的水平及其提供信息的能力提出严峻的挑战。首先，构成生命体系（组织和细胞）的金属组中元素的种类几乎覆盖了元素周期表中的“所有元素”，含量范围跨越 10^{14} 数量级，存在形态纷繁复杂（从自由离子到其结合蛋白，从其共价键合的形态到弱作用结合的配合物）[4, 5]；而元素的不同种类、不同含量和不同形态意味着不同的“生理活性”，在复杂的生命过程中扮演着不同的“角色”。其次，金属组中元素的含量和形态随时间和空间的变化不断改变，处于“动态过程”[6, 7]；此外，金属组中元素与生物分子的相互作用在一个非常复杂介质（组织和细胞）中进行，机制非常复杂[8]。尽管目前各种联用技术如原子光谱/元素质谱与色谱/电泳联用技术和样品前处理技术如选择性固相微萃取技术不断涌现，相对以前研究工作主要对元素总量的测定目前的研究方法更侧重于元素的形态研究；内标法特别是同位素稀释法的应用使得系统误差有了很大的减少，可以实现更精确的测定；除了为了适应生物体的动态变化在体的荧光成像及实时取样的联用技术如激光溅射/辉光放电离子化质谱和 X 射线吸收光谱等的使用，免疫分析、纳米技术都逐渐被应用到这一领域并与现有方法不断融合，它们都在不同程度地加速金属组学研究的进程；特别是硬/软电离质谱技术的不断升级，使金属（或类金属）元素与有机大分子相互作用机理有可能得到解释。但是，面对如此严峻的挑战，还没有一种分析仪器/技术可以解

决所有问题；针对同一问题，多种分析技术的联合使用、相互补充必不可少；依据新原理的新型分析仪器的研制和相应的应用方法学的研究亟待开展，以期“眼明心亮”。

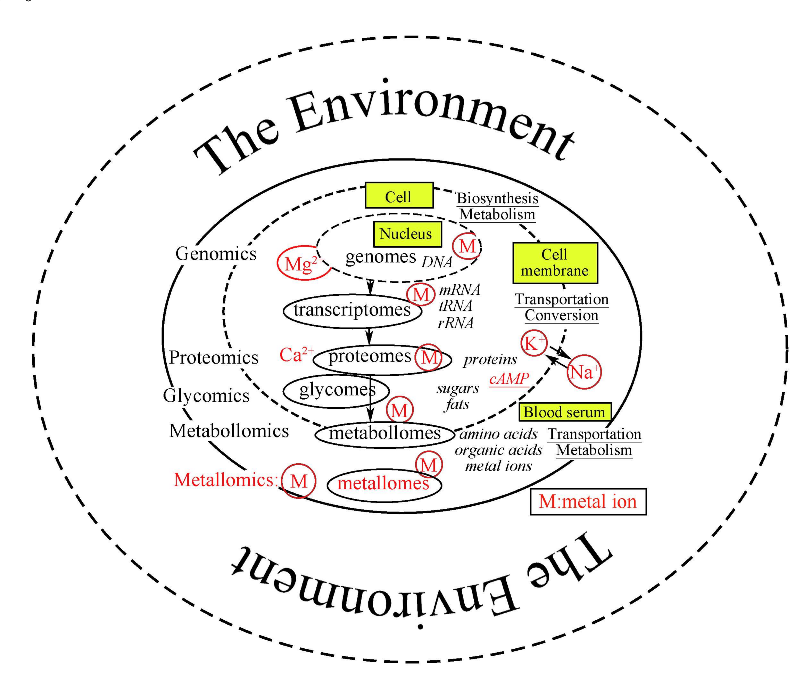


图 1　金属组学研究[2]

金属组学研究应注重：①不同元素在生命体中维持其正常生理活动和功能的含量水平的完整数据的提供；由于生物体是动态的，随着其生长衰老各种金属的生理水平也各不相同，详细的数据有利于揭示生命过程变化的本质；②金属组中不同元素在特定生命体系中的互相作用（协同/拮抗）机制的阐明；③同一元素的不同含量和存在形态对其在参与生命过程中所发挥作用的差异性研究；④结合有金属（或类金属）元素的未知生物分子的鉴定；⑤金属（或类金属）元素在生物体中的代谢机理和途径；⑥金属组学在医学诊断和药物设计上的应用；⑦生物体与所处环境的相互作用，特定元素的指示生物的发现；⑧建立标准化的研究方法，这样作为一门系统的科学才能不断完善和发展。作为一个多学科交叉的研究课题，其研究进展也会给其他科学难题的解决带来帮助。随着研究的不断深入和扩展，金属组学的概念和范围会不断更新和扩大，其将对密切相关的生命和环境科学中诸多问题的解决提供强有力的支撑，必将深化人们对环境中的生命过程和现象的理解，提升生命科学和环境科学的研究和认知水平。

参考文献

[1] Williams R J P. Chemical selection of elements by cells. Coord. Chem. Rev., 2001, 216: 583～595

[2] Haraguchi H, Matsuura H. Trace element speciation for metallomics. Proceedings of International Symposium on Bio-Trace Elements 2002 (BITRE2002) //Enomoto S, Seko Y. The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN), Wako, 2003: 3-8; Haraguchi H. Metallomics as integrated biometal science. J. Anal. At Spectrom., 2004, 19: 5～14

[3] Finney L A, O'Halloran T V. Transition metal speciation in the Cell: Insights from the chemistry of metal ion receptors. Science, 2003, 300: 931～936

[4] Jakubowski N, Lobinski R, Moens L. Metallobiomolecules: The basis of life, the challenge of atomic spectroscopy. J. Anal. At Spectrom., 2004, 19: 1～4

[5] Koppenaal D W, Hieftje G M. Metallomics - the future of atomic spectroscopy? J. Anal. At Spectrom., 2007, 22: 111

[6] Morel F M M, Price N M. The biogeochemical cycles of trace metals in the oceans. Science, 2003, 300: 944～947

[7] Barea J L, Ariza J L G. Environmental proteomics and metallomics. Proteomics, 2006, 6: S51～S62

[8] Shi W, Chance R. Metallomics and metalloproteomics. Cell. Mol. Life. Sci., 2008, DOI 10.1007/s00018-008-8189-9

撰稿人：王秋泉

厦门大学化学化工学院，qqwang@xmu.edu.cn

元素形态分析

Elemental Speciation Analysis

痕（微）量元素的化学形态信息在环境科学、生物医学、食品科学、营养学、微量元素医学以及商品中有毒元素限量的新标准等研究领域中起着非常重要的作用。环境样品中元素的形态分析，可用于环境危害性评价，阐明污染物在环境中的迁移转化机理；体液、组织等生物样品中元素的化学形态分析有助于从元素化学形态水平上了解微量元素与人类健康和疾病的关系，探讨与健康和重大疾病相联系的痕量元素的化学形态变化等，含金属药物与生物分子的相互作用研究对于理解药物的作用机理和指导新药物的设计具有重要意义；在食品科学及营养学领域，元素形态分析可以帮助人们了解人体吸收和生物可利用性与元素化学形态之间的关系，以改善人体必需元素或降低有毒元素的生物可利用性；弄清元素的化学形态与毒性的关系对于制订商品中有毒元素限量的新标准具有重要意义。因此，仅以元素总量为依据的研究方法已不能满足现代科学发展的需要。

1954 年，Goldberg[1]为改善对海水中痕量元素参与生物地球化学循环的理解提出了元素形态（elemental speciation）的概念。与元素形态有关术语的定义经痕量元素形态会议讨论，并统一成为 IUPAC（国际纯粹与应用化学联合会）所推荐的用语[2]。化学物种（chemical species）是指化学元素的某种特殊形式（specific form），如同位素组成、电子或氧化态以及配合物或分子结构等。元素形态（speciation of an element 或 speciation）是指一种元素不同物种在特定体系中的分布情况。形态分析（speciation analysis）是鉴定和/或测定某一样品中的一个或多个化学物种的分析过程。这些化学物种可以通过核（同位素）组成、电子或氧化态、无机化合物和配合物、金属有机化合物、有机和高分子配合物等形式的不同而相互区分[2]。

目前，高效分离技术（如色谱和毛细管电泳等）与高灵敏元素检测的原子光（质）谱联用技术仍然是形态分析的主流方法[3, 4]，相关研究自 20 世纪 70 年代至今已获得了长足发展。结合元素形态自身特点，非色谱形态分析方法已成功用于元素形态、价态和结合态的分析。与分离技术与原子光（质）谱联用技术相比，基于流动注射的形态分析方法分离快速，因而可有效降低色谱分离过程对不同物种间平衡的扰动[5]。各种离子源的有机质谱（如电喷雾质谱）可以克服原子光（质）谱难以获得不同物种结构信息的缺点[6]。一些电化学方法也成功用于金

属离子或金属形态分析[7]，体现了电化学检测简单、原位的特点。表面增强拉曼光谱和 X 射线吸收光谱可用于固体样品的直接元素形态分析[8]。生物体对某些金属物种特异性作用的性质可用于元素形态分析[9]，成为探测元素形态的毒性、生物可利用性更直接的手段，可直接了解不同金属形态在生物体内的吸收、转化。

然而，分离方法与原子光（质）谱联用技术中的样品前处理和分离过程可能

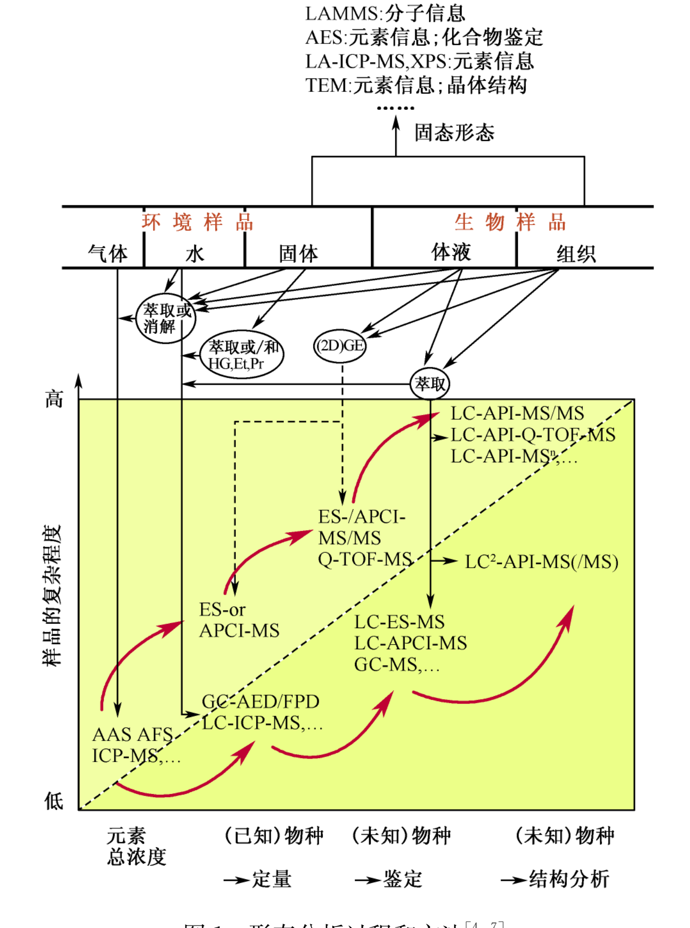


图 1 形态分析过程和方法[4,7]

AAS：原子吸收光谱；AES：俄歇电子能谱；AFM：原子力显微镜；AFS：原子荧光光谱；APCI：大气压力化学离子化；API：大气压力电离；(2D) GE：(二维) 凝胶电泳；ES：电喷雾；ESI：电喷雾离子化；Et：乙基化；GC：气相色谱；HG：氢化物发生；ICP：电感耦合等离子体；LA：激光烧蚀；LAMMS：激光微探针质谱；LC：液相色谱；MS：质谱；Pr：丙基化；Q-TOF：四极杆时间飞行；TEM：透射电镜；XPS：X 射线光电子能谱；---：离线

导致不同物种间的转化，同时缺乏这种转化有效的度量方法[10]。基于流动注射的非色谱形态分析方法只能适合于简单的形态分析。复杂的样品基质严重影响电化学方法的重现性。上述一些方法有限的灵敏度还不能满足某些超痕量元素形态分析的要求。

虽然从20世纪50年代[2]，人们就意识到形态分析的重要性，形态分析新方法在上述各方面也获得一定发展，但还远没有到达形态分析的目标。未来形态分析技术的发展方向是进一步建立与不同研究目标和对象相适应的形态分析新技术和新方法，如样品中元素分布分析需要超痕量、整体分析，甚至需要达到单原子、单分子检测的新技术；各种有助于了解元素及其形态的迁移、代谢和转化的时空分辨技术；单细胞元素形态分析技术。满足原位、无损元素及其形态分析的新技术符合整体形态分析发展的要求。

针对形态分析的研究现状，需要发展有效探测样品处理和色谱分离过程中元素化学形态变化的新方法和新技术。同时，目前经典的形态分析方法仅仅鉴定有机分子的金属元素部分，不能识别整个分子，但形态分析同时需要分子信息。因此，发展元素选择性定量方法与分子特异性检测方法结合的双检测技术对于鉴定和定量样品中的元素形态具有重要意义[2]。

为理解转化过程和化学反应或生物吸收的消耗过程的非平衡特征，解析非平衡技术获得的复杂系统分析数据，需要发展有效的动态形态分析新方法。动态形态分析不仅需要掌握不同物种间的平衡分布，还需要了解它们之间转化的动力学[2]。

从分析对象角度，建立不稳定化合物的分离、检测新方法，发展微量分析新技术可以满足某些稀有生物样品形态分析的需要。

从仪器角度，借鉴其他微区、表面分析方法，如X射线紫外光电子光谱、俄歇能谱、扫描电镜、拉曼光谱、核磁共振光谱和红外光谱等技术，发展直接固体样品形态分析新方法[7]。与上述需要昂贵仪器和专门实验室相反，发展类似于元素标记免疫分析的微型仪器以及适合现场分析的自动形态分析仪也具有十分重要的实际意义。

参考文献

[1] Goldberg E D. Marine geochemistry. 1. Chemical scavengers of the sea. J. Geol., 1954, 62：249～265

[2] Templeton D M, Ariese F, Cornelis R, Danielsson L S, Muntau H, Van Leeuwen H M, Łobiński R. Guidelines for terms related to chemical speciation and fractionation of elements. Definitions, structural aspects, and methodological approaches. Pure Appl. Chem., 2000, 72：1453～1470

[3] Feldmann J. What can the different current-detection methods offer for element speciation? TRAC-Trends Anal. Chem., 2005, 24: 228～242

[4] Hirner A V. Speciation of alkylated metals and metalloids in the environment. Anal. Bioanal. Chem., 2006, 385: 555～567

[5] Kumar A R, Riyazuddin P. Non-chromatographic hydride generation atomic spectrometric techniques for the speciation analysis of arsenic, antimony, selenium, and tellurium in water samples—a review. Int. J. Environ. Anal. Chem., 2002, 87: 469～500

[6] Rosenberg E. The potential of organic (electrospray- and atmospheric pressure chemical ionisation) mass spectrometric techniques coupled to liquid-phase separation for speciation analysis. J. Chromatogr. A, 2003, 1000: 841～889

[7] van Leeuwen H P, Town R M. Electrochemical metal speciation analysis of chemically heterogeneous samples: the outstanding features of stripping chronopotentiometry at scanned deposition potential. Environ. Sci. Technol., 2003, 37: 3945～3952

[8] Ortner H M. Possibility of space-resolved solid-state speciation. J. Anal. At. Spectrom., 2007, 22: 599～607

[9] Aller A J, Castro M A. Live bacterial cells as analytical tools for speciation analysis: Hypothetical or practical? TRAC-Trends Anal. Chem., 2006, 25: 887～898

[10] Hammerschmidt C R, Fitzgerald W F. Formation of artifact methylmercury during extraction from a sediment reference material. Anal. Chem., 2001, 73: 5930～5936

撰稿人：尹学博　严秀平

南开大学化学学院，xpyan@nankai.edu.cn

复杂样品系统中特定组分的选择性分离鉴定

Selective Separation and Detection of Specific Targets from Complex Sample Matrices

随着生命科学、环境科学、材料科学、药物学等的不断发展，分析科学所面临的样品越来越复杂，而从复杂基体样品系统中获取特定组分的结构、组成、形态及性能等方面的有效信息，一直是分析科学所面临的一道难题。对复杂基体样品系统中极低浓度的组分难以进行有效分析的主要原因在于两方面，即浓度太低导致信号特征不明显，同时由于大量基体的干扰或抑制作用极大地限制了与待分析组分相关的信号信息。解决这一问题的关键在于消除复杂基体即将待测组分从复杂基体中分离出来的同时再进行适度地富集。因此，发展有效的样品预处理暨分离富集技术，对于提高分析技术的选择性和灵敏度具有十分重要的科学意义。痕量组分的生物效应不仅取决于其总浓度，而更大程度地依赖于其形态分布[1]，而且样品所处的环境还可能导致目标组分形态的转化。这就为样品预处理提出了更为严峻的挑战，即不仅需要实现从复杂基体系统中对痕量组分的有效分离富集，还必须避免组分形态在处理过程中的转化，即需要保持原始形态及其分布的完整性。

科学家的努力已经为相关问题提供了可选择的解决方案，其中各种联用技术的发展是目前备受关注的研究领域。样品预处理技术与各种检测器联用为人们提供了一系列有效的分析技术，其中基于萃取的分离富集技术仍然是目前最重要的方法，对于多组分分离分析、形态分析、组学分析等均具有重要意义。同时，显著提高现有检测分析手段的灵敏度以及选择性或发展高灵敏的新型检测技术将是未来很长时间内的重要发展方向。鉴于目前分析检测技术的灵敏度和选择性，重点发展样品预处理相关理论、建立有效的方法和技术是分析科学领域所面临的一个重大问题。

目前，样品预处理相关理论的发展尚难以适应样品的极端多样化、组成的极其复杂性以及组分浓度的极大差异性。因此，研究的重点首先在于样品预处理相关理论的发展，这是制约样品预处理研究领域健康发展的瓶颈。一般情况下，特定的待测组分与基质的相互作用是实现有效分离富集的基础，因此，发展各种功能化新材料并研究其与特定组分的作用方式和作用机理是目前的主要方向之一。已有萃取材料的研究仍然是发展新型分离富集技术的重要方向；在此基础上，纳米材料的生物兼容性以及相关技术的发展为开拓样品预处理理论和技术提供了新

的可能。纳米材料特有的表面性质和多功能化，有利于实现特定组分的选择性结合，从而为开创新型样品预处理方法提供了途径[2]。然而，目前有关纳米材料在样品预处理中的研究还十分有限，亟待继续加强相关基础和应用研究，尤其是生命样品系统中的生命物质的分离与富集，目前的分析技术对于极低浓度的蛋白质的检出能力仍然远远不足，这是限制蛋白组学发展的重要瓶颈之一[3]。因此，研究纳米结构与生命物质相互作用的本质，进而为复杂样品中痕量生命物质的分离富集提供新的有效方法。图 1 所示为聚二甲基二丙烯氯化铵（poly-diallyldimethylammonium chloride，PDDA）非共价包覆的多壁碳纳米管选择性分离酸性蛋白质的原理。

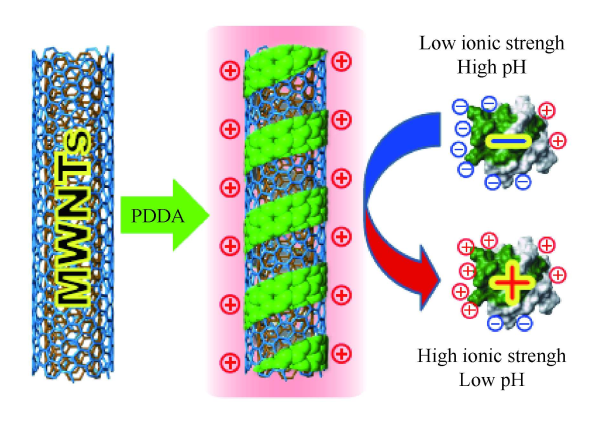


图 1 聚二甲基二丙烯氯化铵非共价包覆的多壁碳纳米管用于分离酸性蛋白质的原理

其他新型多功能材料的发展也应该在样品预处理领域中发挥重要作用。目前，一系列绿色化或生物兼容性新材料的出现展示了在样品预处理领域中的巨大应用潜力。离子液体是近年来备受关注的一种新型绿色材料，其在样品预处理中的应用前景也已经得到了较好地体现。但是目前还仅有少量关于离子液体用于萃取金属组分的报道[4]，关于生命物质分离富集的研究虽然才刚刚开始，但其对于核酸和蛋白质组分的巨大分离富集潜能就已经可见一斑[5,6]。由于离子液体的结构和相关性能广泛可调，从而可以表现对特定蛋白质组分的优良选择性，这种性能也许可为实现生命样品中某些蛋白质的选择性分离富集提供新的途径。可见，深入研究离子液体等新型材料与生命物质的相互作用及其分离富集的作用机理具有重要的科学意义。

生物材料本身具有最优良的生物兼容性，因此也应该是样品预处理的有效基质。生物材料的来源极为广泛，且其表面多具有广泛的官能团，在特定条件下可与不同的金属组分（形态）或生命物质实现选择性结合甚至特异性结合，从而可望实现特定分析物（如特定金属形态）的选择性分离与富集[7]。活性生物材料本

身可同时表现与代谢相关的主动吸附和与代谢无关的被动吸附，两种作用的同时存在显然可进一步增强其吸附能力或吸附容量，从而在样品预处理中表现广泛的应用前景。

适当的样品预处理方法是从复杂样品系统中有效提取特定组分的前提，而将其与合适的检测系统联用方可实现分析目标。色谱分离与分析系统在复杂组分的分离分析中越来越表现出强大的功能，将其与各种质谱检测技术的联用有效地保证了分离分析目标的实现，是蛋白组学分析、药物有效成分的分离检测等多组分体系分离分析的最重要途径；另外，在流动系统中进行样品预处理的操作具有显著的优越性，不仅可以有效地避免操作过程中的样品交叉污染，更为突出的是，流动系统可以十分方便地实现样品预处理单元与各种检测装置的联用[8]，而且流动分析系统的最新发展为实现这一目标提供了新的有效方法。基于流动注射技术的在线样品预处理方法与各种检测方式的联用曾极大地推动了样品预处理自动化的发展。目前，流动分析技术的最新发展，包括流动注射技术的第二代（顺序注射）和第三代（阀上实验室）以及微流控分析系统（微全分析系统），为样品预处理在线化和微型化提供了很好的技术平台[9,10]，而且具有与目前所见的主要检测手段有效联用的强大功能。

综上所述，目前迫切需要加强样品预处理的相关研究，以实现从复杂基体样品系统中选择性地提取特定组分的目标；同时，结合有效的在线操作系统扩大样品预处理系统的功能，为实现特定组分的分离分析提供有效的联用技术。

参 考 文 献

[1] Kot A，Namiesnè ik J. The role of speciation in analytical chemistry. Trend. Anal. Chem.，2000，19：69～79

[2] Du Z，Yu Y L，Chen X W，Wang J H. The isolation of basic proteins by solid-phase extraction with multiwalled carbon nanotubes. Chem. Eur. J.，2007，13：9679～9685

[3] Westermeier R，Marouga R. Protein detection methods in proteomics research. Biosci. Rep.，2005，25：19～32

[4] Wei G T，Yang Z，Chen C J. Room temperature ionic liquid as a novel medium for liquid/liquid extraction of metal ions. Anal. Chim. Acta，2003，488：183～192

[5] Wang J H，Cheng D H，Chen X W，Du Z，Fang Z L. Direct extraction of double-stranded DNA into ionic liquid 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluo-rophosphate and its quantification. Anal. Chem.，2007，79：620～625

[6] Han X，Armstrong D W. Ionic liquids in separations. Accounts Chem. Res.，2007，40：1079～1086

[7] Madrid Y，Cámara C. Biological substrates for metal preconcentration and speciation. Trend. Anal. Chem.，1997，16：36～44

[8] Fang Z L. Flow injection separation and preconcentration. Veinheim：wiley VCH，Inc.，1993：47～188

[9] Wang J H，Hansen E H. Sequential injection lab-on-valve：The third generation of flow injection analysis. Trend. Anal. Chem.，2003，22：225～231

[10] Wang Y，Wang J H，Fang Z L. Octadecyl immobilized surface for precipitate collection with a renewable microcolumn in a lab-on-valve coupled to an electrothermal atomic absorption spectrometer for ultratrace cadmium determination. Anal. Chem.，2005，77：5396～5401

撰稿人：王建华　邹爱美　陈明丽

东北大学分析科学研究中心，jianhuajrz@ mail. neu. edu. cn

高维多模数据的融合、解析与建模方法研究

Methods for Multidimensional Data Fusion, Analysis and Modeling

现代分析化学不仅是获取物质结构与成分信息的测量科学，同时也是数据挖掘和知识发现的重要综合交叉学科。分析手段的仪器化、自动化、信息化以及多种分析原理的集成化是当代分析化学的重要特征之一。近年来，分析仪器的联用技术得到迅速发展，如HPLC-DAD、GC-MS、LC-MS、LC-NMR、荧光激发-发射光谱、磷光激发-发射光谱、多维核磁共振谱、GC-GC-MS、UPLC-ESI-MS/MS等。分析仪器的发展不仅推动了分析化学方法学研究的进展，更重要的是大大提高的测试效率使大量分析测试数据的获取变得越来越容易。另一方面，化学体系的复杂化已成为现代分析化学的研究难点，特别是复杂基质样品中某些化学成分的测定问题。同时，生命、环境、材料等学科的迅猛发展，对分析化学亦提出了更高要求。实际复杂样品分析的难点源于样品的复杂性，组分的种类多，含量差别大，且基质复杂。基质与组分、组分与组分之间的干扰以及含量的差异导致分析化学信号严重重叠、信噪比低，且背景信号很强，使许多分析化学方法难以适用于实际样品的直接分析。此外，随着基因组计划、蛋白质组学、组合化学、药物筛选等研究领域的发展，高通量分析（high throughput analysis）在生命与生物分析、组合化学产物分析、天然产物与中草药分析等复杂体系的分析中得到了成功地应用，基于多单元或多功能的集成（平行或串联）而形成的高通量分离分析技术使复杂样品的批量分析成为可能。这些新仪器、新技术的突出特点是可以产生大量、高维的矩阵型数据信息。例如，基因组学、蛋白质组学、代谢组学等[1,2]复杂生物体系的研究产生了大量的分析数据。

因此，分析化学家不得不面对越来越容易获得且数量越来越大的矩阵型数据。由于这些数据来源于不同的分离与分析原理，形成了高维、多模的海量数据。如何充分利用这些数据，采用何种方法处理这些数据，如何从这些数据的分析中得到新的信息和知识等已成为困扰化学家们的难题，更是向分析化学工作者提出了新的挑战。

化学计量学的研究目标是最大限度地利用分析化学数据，通过各种数据处理与建模手段，在综合利用各种信息的基础上实现“从数据到知识（from data to knowledge)”的目标。近年来，利用化学计量学方法解决高维数据问题的报道

越来越多[3~7]。例如，利用高维数据的信息可以获得复杂基质中微量成分的定量信息[5]；通过化学计量学方法对数据进行预处理和聚类分析可用于疾病诊断[6]；多维目标因子分析和多元曲线回归方法等可用于蛋白质组学和代谢组学样品 2D-LC 的数据分析，得到定性和定量的结果[7]。由于此类方法充分利用了高维的分析数据，可在未知背景的存在下得到待测成分的信息，有望在复杂基质样品的分析中发挥重要作用。近几年，基于数据融合（data fusion）和高维数据的方法在复杂体系分析中的应用文献明显增多[8~10]，例如中红外和近红外吸收光谱的数据融合结合偏最小二乘回归用于脂肪、总氮和水分的定量预测[9]，LC-MS 与 NMR 信号的数据融合结合平行因子（PARAFAC）方法用于代谢组学数据的分析[10]。由于数据融合技术充分利用了同一样品的多种检测数据，采用多种模型对同一研究对象进行建模，可实现多种信息的综合利用，有望在复杂样品分析中发挥重要作用。此外，为了进一步扩展多元校正（特别是 PLS）方法的应用范围，*N*-PLS（multiway PLS）、MB-PLS（multiblock PLS）以及与 MB-PLS 相关的 S-PLS（serial PLS）、H-PLS（hierarchical PLS）、H-PCA、C-PCA（consensus PCA）等新的化学计量学算法也得以建立并得到了初步应用。由于此类算法充分利用了“大量”数据的信息、数据的结构成分（如主成分、频率等）信息，同时还可以对多种检测数据进行数据融合，在大量数据、复杂样品数据、“组学”数据以及高通量实验数据的分析中将具有其广泛的应用潜力。

但是，高维数据分析方法研究尚处于开始阶段，理论尚不完善，实用性尚有待加强，特别是对于复杂体系的分析化学信号，数据并不是严格地遵循数学模型。因此，结合化学数据的特点，利用化学规律与数学手段的结合，发展适用于化学高维多模数据的融合、解析与建模方法是化学学科，特别是分析化学学科的重要研究内容。此外，实验技术和化学计量学方法的有机结合也许是解决大量高维多模数据分析的最佳途径。随着分析对象的进一步复杂化，多种数据源的高维数据（高维多模数据）会越来越多。如何从大量高维多模数据中最大限度地提取有用信息，将会是分析化学家们面临的重大难题之一。而这一问题的解决对分析化学学科的发展，进一步提高分析化学解决实际问题的能力具有重要的推动作用。

参 考 文 献

[1] Domon B，Aebersold R. Mass spectrometry and protein analysis. Science，2006，312：212～217

[2] De Meyer T，Sinnaeve D，Van Gasse B，Tsiporkova E，et al. NMR-based characterization of metabolic alterations in hypertension using an adaptive，intelligent binning algorithm. Anal. Chem.，2008，80：3783～3790

[3] Olivieri A C. Analytical advantages of multivariate data processing. One, two, three, infinity? Anal. Chem., 2008, 80: 5713～5720

[4] Arancibia J A, Boschetti C E, Olivieri A C, Escandar G M. Screening of oil samples on the basis of excitation-emission room-temperature phosphorescence data and multiway chemometric techniques. introducing the second-order advantage in a classification study. Anal. Chem., 2008, 80: 2789～2798

[5] Zhu S H, Wu H L, Li B R, Xia A L, Han Q J, Zhang Y, Bian Y C, Yu R Q. Determination of pesticides in honey using excitation-emission matrix fluorescence coupled with second-order calibration and second-order standard addition methods. Anal. Chim. Acta, 2008, 619: 165～172

[6] Kelemen J Z, Kertesz-Farkas A, Kocsor A, Puskas L G. Kalman filtering for disease-state estimation from microarray data. Bioinformatics, 2006, 22: 3047～3052

[7] Porter S E G, Stoll D R, Rutan S C, Carr P W, Cohen J D. Analysis of four-way two-dimensional liquid chromatography-diode array data: application to metabolomics. Anal. Chem., 2006, 78: 5559～5569

[8] Smilde A K, van der Werf M J, Bijlsma S, et al. Fusion of mass spectrometry-based metabolomics data. Ana. J. Chem., 2005, 77 (20): 6729～6736

[9] Vesela A, Barros A S, Synytsya A, et al. Infrared spectroscopy and outer product analysis for quantification of fat, nitrogen, and moisture of cocoa powder. Anal. Chim. Acta, 2007, 601: 77～86

[10] Forshed J, Stolt R, Idborg H, et al. Enhanced multivariate analysis by correlation scaling and fusion of LC/MS and H-1 NMR data. Chemom. Intell. Lab. Syst., 2007, 85: 179～185

撰稿人：邵学广

南开大学化学学院，xshao@nankai.edu.cn

二阶张量校正

（复杂体系干扰共存下多组分同时直接定量分析）

Second-Order Tensorial Calibration

（Simultaneous，Direct Quantification of Components of Interest in Complex Systems Even in the Presence of Uncalibrated Interferences）

对复杂的静态或动态体系中感兴趣的多个组分进行同时直接选择性定量分析，即进行二阶张量校正（second-order tensorial calibration），是一个颇具挑战性的分析科学难题[1～3]。这类分析问题存在于许多科学领域，如生命科学领域的医学诊断、临床检验、违禁药物分析等，环境科学领域的水质分析、废液剖析、污染源寻找等，食品质量安全领域的农药残留检出、毒素分析、激素测定等。传统的定量分析思路是将分析对象简单化，再与各单个标准或对照物进行比对或相对分析。显然，这样的分析流程往往费时、费钱、繁琐且结果又不太可靠，因为进行相对分析时测试标样和实际样需要相同的系统以及尽可能相同的环境和条件。而这对于一个复杂体系而言，就意味着需要繁多的萃取、分离等预处理步骤，并且经常难以寻找到这样的预处理步骤。因此，复杂体系的多组分分析往往难以同时满足灵敏度、选择性、分析速度、准确性等要求。色谱联用技术虽是目前相对较好的定量分析手段，但也存在类似问题。而荧光因具有很高灵敏度和较低检出限近年来在生命科学等领域获得高度重视，但却面临着单组分荧光测定难以避开干扰、多组分荧光测定困于光谱重叠的境地[1～3]。人们试图结合利用化学计量学的主成分回归（PCR）、偏最小二乘回归（PLSR）、人工神经元网络（ANN）、卡尔曼滤波等传统方法，对复杂的静态和动态分析体系进行多组分同时测定，但由于实际样品中的干扰物与背景是共存和未知的，所得预测结果往往存在系统误差，因为这些方法的使用，必须满足一个基本前提，即校正（建模）阶段和预测阶段的测量体系必须一致。若待测样品中存在未知干扰，则其定量预测将依干扰程度的不同产生不同程度的系统偏差[4]。利用矩阵的特征分解（矩阵抽象因子分析）虽可简约数据和有效缩小计算中因矩阵的共线性对算法引起的误差放大问题，但矩阵分解存在固有缺陷，即分解具有多样性，响应值矩阵的分解难以得到有物理意义的解。

为解决复杂体系（相对于标样，有未知干扰和复杂背景共存）待测多组分的

同时定量分析即二阶校正问题，人们已进行了多年的探索[5~12]。美国华盛顿大学 Christian 小组考虑到荧光固有的高灵敏度和应用广泛性，同时也为克服多组分荧光的相互干扰性，于 20 世纪 70 年代后期，研发了可获得三维荧光光谱的快速扫描荧光光谱仪。然而，荧光多组分的宽带性及相互干扰性决定了这些仪器不能单独用于单个组分的有选择性测定。Ho 等专门针对三维荧光光谱的定量分析的特征，首先提出了化学计量学的秩消失因子分析法（rank annihilation method，RAM）。这是复杂体系定量分析的一个突破，它实现了未知干扰共存下一个预测样中一个待测组分的定量测定，为三维荧光结合化学计量学方法用于实际复杂体系多组分定量分析提供了可能，然而此法计算繁杂。后来，Lorber 对此作了改进，引入了奇异值分解，使秩消失因子分析法转化为一个特征值问题，简化了迭代计算。Sanchez 和 Kowalski [6,7]将此转化为广义特征值问题，提出了广义秩消失因子分析法（generalized rank annihilation method，GRAM），可在未知干扰的共存下一次同时测定一个样品中多个成分。随后 Kowalski 小组又将此发展为可用于二个以上样品体系的直接三线性分解法（direct trilinear decomposition，DTLD），以用于多个未知干扰共存时多个样品中多组分同时直接定量分析，然而，因不时出现虚数解而导致结果不稳定。另一方面，Appellof 和 Davidson 于 1981 年在美国分析化学期刊首先发表论文，试图利用心理计量学中的三维数阵分析（three-way data analysis）方法来定性解析从一个样本获得的液相色谱荧光联用（HPLC/EEM）三维数阵。他们依据 Carrol 和 Chang 的思路，利用 Wold 的非线性迭代最小二乘（NILES）步骤，对 HPLC/EEM 三维荧光数据作了三线性分解以作定性分析。实际上，三维数阵分析这一研究方向在心理计量学领域有领先于其他学科的进展。20 世纪 70 年代初期，Carrol 和 Chang 以及 Harshman 几乎同时提出了三维数阵的三线性成分模型及分解问题，前者称之为典型分解（canonical decomposition），后者称之为平行因子分析（parallel factor analysis）。然而，由于人们的认识及计算机条件的限制，以及心理计量学乃至行动计量学中符合三线性结构的三维数阵很少，三维数阵分析方法本身的发展十分艰难而曲折，至今仍普遍存在着将主成分和化学成分、抽象因子和化学因子混为一谈的模糊看法[8]。

进入 20 世纪 90 年代，随着个人计算机的普及和计算数学的发展，化学领域中的有关三维数阵分析尤其是二阶校正的基础研究工作有了新的进展，对三维荧光光谱的应用问题给予了更多的关注。三维数阵分析方法及其算法研究继续得到了较快发展，特别是 Matlab 编程语言的登场，使三维数阵分析的研究更为方便，从而使人们对三线性成分分析有了更深入的了解。由于心理学等领域不易得到具有三维三线性结构的实测数据而现代分析仪器能在极短时间内给出三维三线性响应值等原因，部分活跃的心理计量学家开始与分析化学家合作，共同开展三维数

阵分析方法的基础研究。而化学计量学家则积极吸收包括心理计量学在内的其他学科中有关计量学方面的有用成果，针对现代分析仪器的响应特性，开展复杂分析体系的新应用研究，尤其对二阶优势给予了更多关注。学科的相互交叉、相互渗透，取得了优势互补、共同发展的成果。分析科学领域已成为引人瞩目的三维数阵分析尤其是二阶校正的主要应用研究领域[1~3,7~12]。

笔者较早注意二阶校正这个问题并于 20 世纪 90 年代开始进行开拓性的基础研究[1~3,7~12]，如针对三维数阵分解的特点，提出了规范的符号体系，发现并明确指出了其内在的三维循环对称性。对三维数阵的分解与表示等作了较系统的整理分类。基于交替最小二乘原理提出了交替三线性分解（alternating trilinear decomposition，ATLD）新算法[7]，以克服 PARAFAC 算法存在的对预估的成分数敏感和收敛缓慢等缺陷，发展了以 ATLD 为基础的性能较好的二阶校正和二阶标准加入法，以克服秩消失因子分析方法中存在的对样本数及待测组分数有限制的缺陷和克服直接三线性分解算法经常出现虚数解从而导致方法失败的缺陷。笔者等已成功地将 ATLD 用于干扰共存下多个待测物的同时定量分析。还基于各种改进的目标函数或利用交替加权最小二乘原理提出了自加权交替三线性分解法、交替惩罚三线性分解法等方法，从不同角度以改进三线性分解的性能，对多组分复杂分析体系的同时定量测定问题进行了初步探讨，取得了较好的进展，展示了良好的发展及应用潜力。

将化学计量学中的二阶张量校正等方法与高维分析仪器共同组成量测手段是解决生命、环境、材料等科学领域中复杂体系多组分定量分析问题的最佳策略之一。以“数学分离”部分甚至全部代替或者增强物理和化学分离，从而实现复杂试样中感兴趣待测物的直接快速同时多组分定量分析，显示出其快速、通用、可靠的特点。这将对化学各分支学科，其中特别是对生物化学、环境化学、药物化学等学科带来较大影响，为直接解决这些分支学科中的实际定量分析难题提供有力武器。

二阶张量校正是一项挑战性很强的课题，目前尚处于继续探索阶段。它由三维数阵的三线性分解和基于感兴趣组分标准浓度的简单线性回归预测两部分所组成。以三维荧光光谱为例，其中，三维响应数阵$\underline{\mathbf{X}}$的三线性成分模型为：

$$x_{ijk} = \sum_{n=1}^{N} a_{in} b_{jn} c_{kn} + e_{ijk} \quad (i = 1, 2, \cdots, I; j = 1, 2, \cdots, J; k = 1, 2, \cdots, K)$$

其图解表述如图 1。

主要的科学问题有：针对实际复杂体系，如何利用高维分析仪器设计实验获得三维响应数据，如何更有效地预估计三维数阵的成分数，如何更有效地表达三维循环对称性，如何更稳健地分解三维响应数阵，如何准确估计复杂预测样中多组分的含量等等。二阶张量校正最大障碍可能是多通道分析仪器检测灵敏度的限制和复杂分析体系各组分性质相似性引起的共线性问题。因此，发展稳健的三维

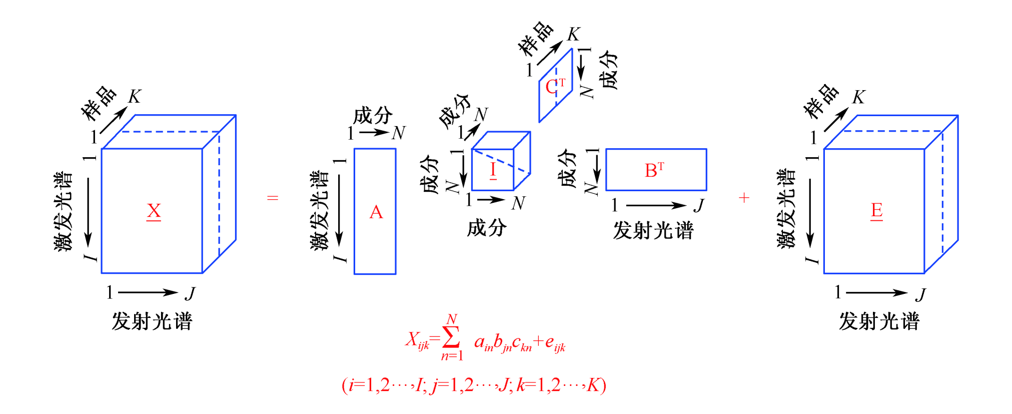


图1　三维荧光数据阵的三线性成分模型

A 是大小为 $I\times N$ 的第一载荷矩阵；B 是大小为 $J\times N$ 的第二载荷矩阵；C 是大小为 $K\times N$ 的相对浓度矩阵；I是大小为 $N\times N\times N$ 三维对角核心阵，其超对角阵元素是1，其他元素为0；E是大小为 $I\times J\times K$ 的三维残差数阵

响应数阵三线性分解算法和建立可靠的二阶张量校正策略可能是解决问题的关键。

二阶张量校正是一项多学科交叉的研究课题，涉及到化学、生物、物理、信息等众多的学科应用背景。我们应该更多地结合分析科学实际，综合应用各学科的知识，充分利用二阶校正的“二阶优势”，更好地发挥二阶张量校正这一定量分析策略在解决实际分析难题中的独特作用。我们完全有理由相信，二阶张量校正在分析科学领域解决实际定量分析难题中具有巨大的威力和广阔的应用前景[1～3,7～12]。

参考文献

[1] Booksh K S, Kowalski B R. Theory of analytical chemistry. Anal. Chem, 1994, 66 (15): 782A～791A

[2] Fleming C M, Kowalski B R. Second-order calibration and higher// Meyers R A, Encyclopaedia of analytical chemistry. New York: John Wiley & Sons Inc., 2000: 9737～9764

[3] Escandar G M, Faber N M, Goicoechea H C, et al. Second- and third-order multivariate calibration: Data, algorithms and applications. Trends in Analytical Chemistry, 2007, 26 (7): 752～765

[4] 俞汝勤. 化学计量学导论. 长沙: 湖南教育出版社, 1991

[5] Sanchez E, Kowalski B R. Generalized rank annihilation method. Analytical Chemistry, 1986, 58: 496～499

[6] Sanchez E, Kowalski B R. Tensorial resolution: A direct trilinear decomposition. J. Chemo., 1990, 4: 29～45

[7] Wu H L, Shibukawa M, Oguma K. An alternating trilinear decomposition method with application to calibration of HPLC-DAD for simultaneous determination of overlapped chlorinated aromatic hydrocarbons. Journal of Chemometrics, 1998, 12: 1～26
[8] 吴海龙，俞汝勤. 化学计量学三线性分析方法在生化等复杂体系中的应用//汪尔康. 生命分析化学. 北京：科学出版社，2006：667～688
[9] 梁逸曾，吴海龙，沈国励，蒋健晖，陈增萍，梁晟，俞汝勤. 分析化学计量学的若干新进展. 中国科学B辑，2006，36（2）：93～100
[10] Malinowski E R. Factor analysis in chemistry. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons Inc., 2002: 217～222
[11] Martînez Galera M, Gil Garcîa M D, Goicoechea H C. The application to wastewaters of chemometric approaches to handling problems of highly complex matrices. Trends in Anal. Chem., 2007, 26 (11): 1032～1042
[12] Olivieri A C. Analytical advantages of multivariate data processing. One, two, three, infinity? Anal. Chem., 2008, 80: 5713～5720

撰稿人：吴海龙
湖南大学化学生物传感与计量学国家重点实验室，hlwu@hnu.cn

小分子肿瘤标志物的发现和早期分析检测

Small Molecular Tumor Markers：Discovery and

Application in Early Tumor Diaguosis

恶性肿瘤是对人类危害最大的一类疾病，早期诊断是影响肿瘤患者治疗预后的关键因素之一。如何实现恶性肿瘤的早期诊断一直是困扰我们的世界难题。肿瘤组织可产生反映自身存在的生物活性物质，1978 年 Heserman 首次提出了肿瘤标志物（tumor marker，TM）的概念，此后人们对肿瘤标志物的认识逐渐完善，具有诊断价值的肿瘤标志物不断被发现[1]。理想的肿瘤标志物应有灵敏度高，特异性强，其表达与肿瘤出现相关等特点。肿瘤标志物的应用开辟了肿瘤诊断的新思路和新方法，它的简便、无创的特点使之成为肿瘤普查的工具，同时对于肿瘤的早期诊断，治疗后的监测、随访都具有重要意义。

目前已发现了 100 多种肿瘤标志物，常用的有 20 余种，主要是基因、蛋白等大分子。在蛋白和基因类肿瘤标志物研究工作不断深入的同时，越来越多的研究开始关注临床医学领域中的内源性小分子代谢物。内源性小分子代谢物是维持机体功能的重要物质，可反映人体的新陈代谢情况，它们的变化与机体的机能密切相关。近年来，一些与肿瘤相关的内源性小分子代谢物不断被发现，例如 *N*-乙酰天门冬氨酸在神经母细胞瘤、肌醇在神经胶质瘤和柠檬酸在前列腺癌的诊断中可作为标志物。

近年来，代谢组学的出现和发展为小分子肿瘤标志物的发现和检测提供了有力工具。代谢组学是通过考察生物体系受刺激或扰动后其代谢产物的变化，来研究生物体系代谢途径的一种技术[2]。如图 1 所示，用代谢组学的方法诊断肿瘤包括数据获取、建立肿瘤判别模式、识别和鉴定肿瘤标志物等过程。例如Odunsi等采用核磁共振（H-NMR）结合主成分分析（PCA）和 SIMCA（soft independent modeling of class analogy）等模式识别技术应用于卵巢癌的诊断。他们分析了 38 例卵巢癌、12 例良性卵巢囊肿和 53 例健康女性的血清代谢物组图谱，采用 PCA 法区分卵巢癌组和健康组（绝经前），判别正确率为 100%。对分类有贡献的生物标志物之一为 3-羟基丁酸盐（3-hydroxylbutyrate）。这一代谢物在半数以上卵巢癌血清中可测到，而在健康人和良性卵巢肿瘤患者血清中不存在，从而为卵巢癌的生物标志物研究和探索发病机制提供重要线索。另外，这 38 例卵巢癌病例中包括 2 例Ⅰ期患者也被正确诊断，提示代谢组学技术有望用于卵巢癌

早期诊断和高危人群筛查[3]。我们运用 LC-MS 方法分析肝炎、肝硬化和肝癌患者的血清代谢图谱，选取 113 种顺二醇类代谢物进行 PCA 分析，可较好地鉴别诊断肝癌与肝炎、肝硬化，而肝硬化误诊为肝癌的发生率仅为 7.4 %，灵敏度和准确度明显优于传统肿瘤标志物[4,5]。

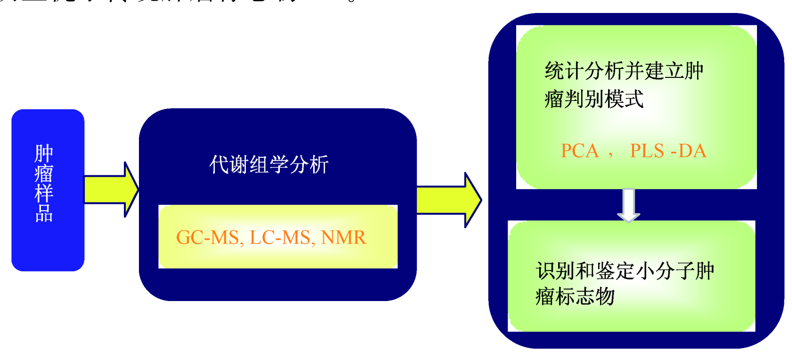


图 1 代谢组学方法用于小分子肿瘤标志物的研究策略

然而，代谢组学用于肿瘤早期诊断和小分子肿瘤标志物的研究还处于起步阶段，在技术平台和方法学研究方面面临着许多问题，需要其他学科的配合和交叉[6]。生物样本的复杂性对分析技术的灵敏度、分辨率、动态范围和通量提出了更高的要求，需要发展高分辨质谱、超高效液相色谱、多维色谱和多维核磁共振技术等分析技术。肿瘤标志物的发现和结构鉴定也是目前研究的重点和难点问题。从代谢组学分析产生出海量数据中发现、筛选出新的小分子肿瘤标志物，需要发展新的化学计量学方法。由于缺乏标准的可通用的小分子鉴定技术，生物标志物的鉴定需要多种分析技术的集成[7]。因此构建功能完善的代谢产物数据库及代谢组学研究的标准化等问题已越来越受到关注。此外，大多数小分子肿瘤标志物与相应肿瘤的特异性和敏感性不够理想，研究人员正从过去的用“单一标志物”诊断肿瘤的模式向“多种标志物联合应用”诊断肿瘤的模式过渡，这不仅更加适合代谢组学高通量的特点，而且也为肿瘤的诊断提供了更多的思路和机会。

未来，随着代谢组学、分析化学、生物信息学、仪器技术等多领域知识和技术的发展，新的特异小分子肿瘤标志物的发现，必将大大促进肿瘤的筛查和早期诊断，使早期发现并治愈肿瘤成为可能。

参 考 文 献

[1] Suresh M R. Classification of tumor markers. Anticancer. Res., 1996, 16: 2273～2277

[2] Nicholson J K, Bollard M E, Lindon J C, Holmes E. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function. Drug Discovery, 2002, 1 (2): 153～161

[3] Odunsi K, Wollman R M, Ambrosone C B, et al. Detection of epithelial ovarian cancer

using 1H-NMR-based metabonomics. Int J Cancer，2005，113 (5)：782～788

[4] Yang J，Xu G，Zheng Y，Kong H，Pang T，Lv S，Yang Q. Diagnosis of liver cancer using HPLC-based metabonomics avoiding false-positive result from hepatitis and hepatocirrhosis diseases. J. Chromatogr B，2004，813 (1-2)：59～65

[5] Yang J，Xu G，Zheng Y，Kong H，Wang C，Zhao X，Pang T. Strategy for metabonomics research based on high-performance liquid chromatography and liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. J. Chromatogr A，2005，1084 (1-2)：214～221

[6] 许国旺等著. 代谢组学——方法和应用. 北京：科学出版社，2008

[7] Chen J，Zhao X，Fritsche J，Yin P，Schmitt-Kopplin P，Wang W，Lu X，Häring H U，Schleicher E D，Lehmann R，Xu G. Practical approach for the identification and isomer elucidation of biomarkers detected in a metabonomic study for the discovery of individuals at risk for diabetes by integrating the chromatographic and mass spectrometric information. Anal. Chem.，2008，80 (4)：1280～1289

撰稿人：石先哲　许国旺

中国科学院大连化学物理研究所，xugw@dicp.ac.cn

疾病的预警和诊断系统

Pre-Warning and Diagnosis System of Diseases

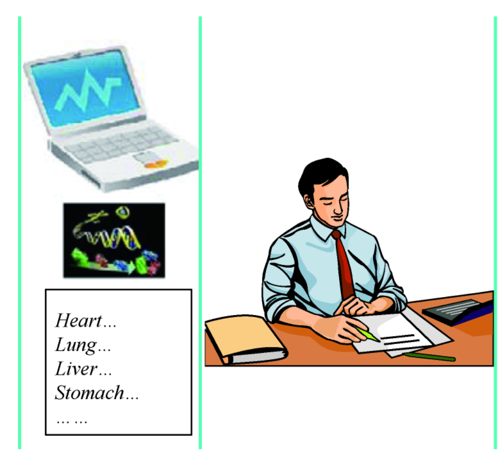
科技的进步是为了让人类更好地生存和发展。威胁人类生存的疾病的预防和诊断，一直是人类努力解决的问题，检验科学在医生治疗过程中的地位显得越来越重要。分析化学的学科发展必然是推动该发展的主要动力。[1]

我国中医在此方面曾有着重大的贡献，《黄帝内经素问·三部九候论》里就提出了“三部九候”脉诊法，在西医里也有“心电图”的诊断方法，这些都是无侵入性的身体状况感知方法。人身体内部发生病变，在身体的血液和脉象以及其他方面均会有所反映，一种能反映身体机能变化的便携式家庭医生装置是提高人们对自身疾病感知的最好手段。最容易的方法是通过直接测量血液中成分的变化来确定，而一种无侵入性的类似脉象感知方法更是为人们所接受的检测手段。

基因组医学是生物医学整合研究的最佳切入点之一，由此推动的生命科学革命和临床医学革命，将从结构基因组、功能基因组和蛋白质组水平上认识疾病。[2]现代医学认为：疾病是由于先天的基因体质和后天的外来因素共同作用的结果，几乎所有疾病的发生都与基因有关。正常情况下基因通过编码合成蛋白质参与人的生长发育过程，在某些情况下基因发生了突变，该起作用的没有工作，不该起作用的反而开始工作了，就导致了人体机能的紊乱。如果和外界因素叠加，就会发生疾病。

狭义的基因检测是预测性基因检测，是一种能够显示未来的疾病倾向的身体检测，而非对现有疾病的诊断。广义的基因检测包括了疾病预防和疾病诊断两个方面。人体的所有细胞的 DNA 都是一样的，因此，人体的任一个细胞，不管是血液、唾液、皮肤、头皮，就都有可能作为诊断材料。诊断的关键是早，因此通过基因或者蛋白的分析，就形成了现代医学的一个重要学科方面——疾病的预警。[3～6]

现有的蛋白质芯片通常又分为化学表面芯片和生物表面芯片。化学表面芯片可分为疏水、亲水、阳离子、阴离子和金属离子螯合芯片，通过这些芯片可以检测未知蛋白质。生物表面芯片可分为抗体-抗原、受体-配体、酶-底物、DNA-蛋白质芯片等，通过这种芯片可显示与之相结合的抗原和配体的不同相对分子质量的亚型。化学表面芯片具有可发现低丰度、相对分子质量小的蛋白质，灵敏度高等特点，并且要求样品量少，可直接检测不经处理的尿液、血清、脑脊液、关节



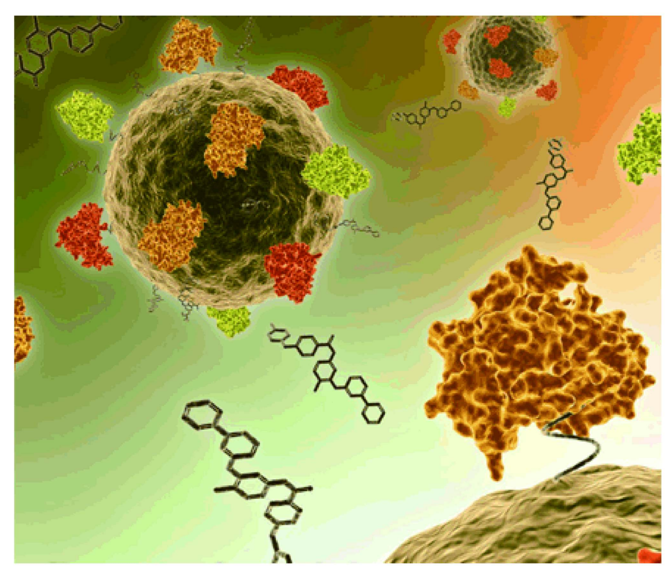


图 1　疾病的预警与诊断系统

腔滑液、支气管洗出液、细胞裂解液和各种分泌物等，从而检测未知蛋白，因此较广泛地应用于疾病特异性标志物的筛选。

近些年发展起来的微流控技术，是在尺度为几个或上百微米的通道中操纵纳升或纳升以下流体的技术，作为一种全新的领域，它给化学合成、生物分析、光学和信息学带来了重大的影响，是一个高集成的生物分析动技术，可以实现高通量、低样品量的快速分析。离子电渗析技术原理可以达到无侵入性检测的目的。这些学科和技术的高度集合，为实现床边、快速而全面的疾病检查目的提供了可能。[7～9]

从分析化学方面来看，灵敏而准确在感知微妙的 DNA 结构的变化或蛋白水平的变化，或者其他症状的变化，是学科发展上的一个复杂而艰难的课题，但又是可以实现的一个可行性的研究课题。一旦这个问题得以解决，人类的生存现状将得以充分地改观。

参 考 文 献

[1] Yager P，Edwards T，Fu E，et al. Microfluidic diagnostic technologies for global public health. Nature，2006，442：412～418

[2] Dupuy A M，Badiou S，Ritchie K，et al. Discrepancies between apolipoprotein E phenotyping and genotyping in the elderly. J. Clin. Chem. Lab. Med.，2001，39：405～413

[3] Toner M，Irimia D. Blood-on-a-chip. Annu. Rev. Biomed. Eng.，2005，7：77～103

[4] Patterson K，Olsen B，Thomas C，et al. Development of a rapid immunodiagnostic test for Haemophilus ducreyi. J. Clin. Microbiol.，2002，40：3694～3702

[5] Van Dyke T，Jacks T. Cancer Modeling in the modern era：Progress and challenges. Cell，2002，108：135～144

[6] Swinkels D W，de Kok J B，Hanselaar A，et al. Early detection of leptomeningeal metastasis by PCR examination of tumor-derived K-ras DNA in cerebrospinal fluid. Clin. Chem.，2000，46：132～133

[7] Fiegl H，Windbichler G，Mueller-Holzner E，et al. HOXA11 DNA methylation -A novel prognostic biomarker in ovarian cancer. Int J Cancer ，2008，123：725～729

[8] Mesia-Vela S，Yeh C C，Austin J H M，et al. Plasma carbonyls do not correlate with lung function or computed tomography measures of lung density in older smokers，Biomarkers 2008，13：422～434

[9] Baptista P，Pereira E，Eaton P，et al. Gold nanoparticles for the development of clinical diagnosis methods. Anal. Bioanal. Chem.，2008，391：943～950

撰稿人：朱俊杰

南京大学生命分析化学教育部重点实验室，jjzhu@nju.edu.cn

食品中药物残留的多组分快速检测

Rapid Multiple-Determining of Drug Residues in Food

在农业和畜牧业的生产过程中，不可避免要用到各种药物，如各种农药、抗生素、激素等。这些药物的原体、有毒代谢物、降解物和杂质等会残存在食物中。高浓度的残留药物严重威胁人体健康。例如，高毒性农药残留会引起急性中毒甚至死亡；抗生素残留会造成人体的过敏和变态反应、细菌耐药性和人体正常菌群失调。除此外，抗生素残留还会引起其他作用。如，大环内酯抗生素蓄积到一定浓度会导致眩晕、听力下降甚至肝肾损伤；磺胺类抗生素有致畸作用和致癌作用。而食物中激素残留可能会引起异性化现象、乳腺癌、卵巢癌等疾病。因此，各国对食品中各种药物残留的最高含量都有严格规定。

由于食品样品复杂，有液体、固体，甚至还有鲜活动物，其中的药物残留量又很少，对检测方法有很高要求。食品中药物残留的检测一般需要进行分离，常用的分离方法有萃取（各种液相萃取、固相萃取、超临界流体萃取）、色谱（气相色谱、液相色谱及新发展的超高压液相色谱等）、电泳等。检测方法则主要有质谱、荧光、化学发光、紫外-可见吸收光谱、石英晶体微天平、表面等离子体基元共振、电化学分析、免疫分析、微生物学检测等。此外，各种生物传感器[1,2]、芯片等也是常见的分析方法；近红外光谱尽管灵敏度不高，但结合化学计量学方法可用于食品的无损分析[3]。色谱分离结合质谱检测，是检测食品中药物残留的有效手段[4]。

上述方法一般只能检测一种或一类药物残留，而在实际样品中，往往含有多种药物残留；而且药物使用后，会在动植物体内发生降解、代谢，产生一系列复杂的产物。因此，客观上需要同时检测食品中多种药物残留。食品中药物残留的最高含量已经成为很多国家对进口食品设置的贸易壁垒。现有检测方法一般耗时较长，一些自动化程度较高的方法 1 个工作日也只能完成 25 个样品的检测[5]。而很多新鲜食品存放时间有限，检测时间过长会大大降低其经济价值。同时，食物样品成分复杂，其中药物残留量又很少，检测方法必须足够灵敏。因此，建立可同时检测食品中多种药物残留的快速方法，具有重大意义。

如果对β-内酰胺酶的特定位点进行荧光标记，就可构建成一系列青霉素荧光传感器[6～8]。当样品中无青霉素时，传感器的荧光信号较弱；当有青霉素存在时，蛋白质的构象发生变化，荧光试剂所处微环境也随之改变，使得传感器的荧

光大大增强，可以此灵敏地检测青霉素（图 1）。通过改变蛋白质的结构，优化荧光物质标记位点，在蛋白质的适当位点引入猝灭剂等途径，可以提高传感器的灵敏度和选择性。由于蛋白质和底物的结合特异性很强，这种传感器具有很好的选择性。此外，还具有无需试剂、灵敏度高、可逆、检测速度快等优点，可以直接用于食品中的青霉素检测。

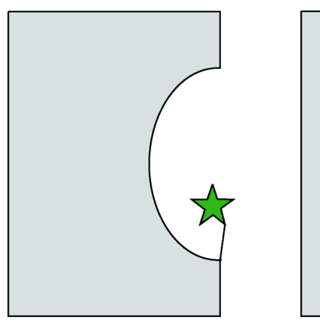
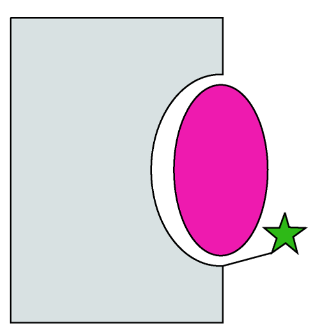



图 1　青霉素传感器原理示意图

其中绿色部分为荧光标记物，红色为青霉素。没有与青霉素结合时，荧光很弱（左图）；与青霉素结合后，荧光标记物外露，荧光增强（右图）

能否利用类似的思路，设计出针对其他药物残留的传感器，并进而实现多种药物残留的直接检测？食品中药物残留浓度很低（nmol 甚至 fmol），传感器的灵敏度是否足够？食品样中的其他共存物对测定的影响如何消除？例如，牛奶中存在大量蛋白质，在检测时有很严重的散射，影响荧光信号的检测；蜜糖样品非常黏稠，检测时存在扩散困难的问题。我们认为，以下思路可以有效解决这一问题：① 筛选合适的蛋白质并设计出能识别其他药物残留成分的传感器；②合理改良和设计蛋白质，以提高传感器的选择性和灵敏度。如，采用定向演化（direct evolution）技术筛选出与青霉素具有更高结合常数的蛋白质，可以明显提高传感器的选择性和灵敏度。还可以筛选出能识别一类药物的蛋白质，根据需要设计出针对一类药物的传感器；③ 确定每种蛋白质的最佳荧光标记位点以提高检测的灵敏度；④ 在蛋白质的合适位点引入适当的猝灭剂，以提高检测灵敏度；⑤ 采用适当的样品前处理技术，如毛细管电泳等消除共存物对检测的影响；⑥ 采用微流控芯片或传感器阵列等技术，整合多种传感器以实现多种药物残留的同时检测。

然而，食品中多组分痕量农药残留物和其他有毒物质的快速检测，我们仍然面临严重的挑战。

参 考 文 献

[1] Schulze H, Schmid R D, Bachmann T T. Activation of phosphorothionate pesticides based

on a cytochrorne P450BM-3 (CYP102 A1) mutant for expanded neurotoxin detection in food using acetylcholinesterase biosensors [J]. Analytical Chemistry, 2004, 76: 1720～1725
[2] Yang G, Cho N H. Development, validation, and application of a portable SPR biosensor for the direct detection of insecticide residues [J]. Food Science and Biotechnology, 2008, 17: 1038～1046
[3] Ng C L, Wehling R L, Cuppett S L. Method for determining frying oil degradation by near-infrared spectroscopy [J]. Journal of Agriculture and Food Chemistry, 2007, 55: 593～597
[4] Fagerquist C K, Lightfield A R, Lehotay S J. Confirmatory and quantitative analysis of β-lactam antibiotics in bovine kidney tissue by dispersive solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Analytical Chemistry, 2005, 77: 1473～1482
[5] Caldow M, Stead S L, Day J, Shaeman M, Situ C, Elliott C. Development and validation of an optical SPR biosensor assay for tylosin residues in honey [J]. Journal of Agriculture and Food Chemistry, 2005, 53: 7367～7370
[6] Chan P H, So P K, Ma D L, Zhao Y X, Lai T S, Chung W H, Chan K C, Yiu K F, Chan H W, Siu F M, Tsang C W, Leung Y C, Wong K Y. Fluorophore-labeled β-lactamase as a biosensor for β-lactam antibiotics: A study of the biosensing process [J]. Journal of the American Chemical Society, 2008, 130: 6351～6361
[7] Chan P K, Liu H B, Chen Y W, Chan K C, Tsang C W, Leung Y C, Wong K Y. Rational design of a novel fluorescent biosensor for β-lactam antibiotics [J]. Journal of the American Chemical Society, 2004, 126: 4074～4075
[8] Chan P H, Chan K C, Liu H B, Chung W H, Leung Y C, Wong K Y. Fluorescein-labeled β-lactamase mutant for high-throughput screening of bacterial β-lactamases against β-lactam antibiotics [J]. Analytical Chemistry, 2005, 77: 5268～5276

撰稿人：黄国贤
香港理工大学应用生物及化学科技学系，bckywong@inet.polyu.edu.hk

仿生嗅觉和味觉传感器的研究和发展

Biomimetic Olfactory and Gustatory Sensors

随着生物医学、化学、电子学和工程学等学科的高速发展和相互渗透，一个新兴的研究领域——仿生传感技术逐渐发展起来。人们通过研究和利用生命有机体的组成和结构设计出一系列新型传感器，使它们具备类似生物感觉器官的能力，能够接收外界信号，并产生特定的响应。例如具有一定仿生功能的人工眼、人工耳以及人工皮肤等已经在临床医学中用于相应器官的修复和替代；而模拟生物体功能的嗅觉、味觉仿生传感器（电子鼻和电子舌）可以对食品安全和环境质量等进行快速检测和分析。这些仿生传感技术的应用遍及生物医学基础研究、智能机器人、临床医疗诊断、食品、环境、大气污染的监测、军事安全、化学和生物武器以及反恐等领域[1,2]。

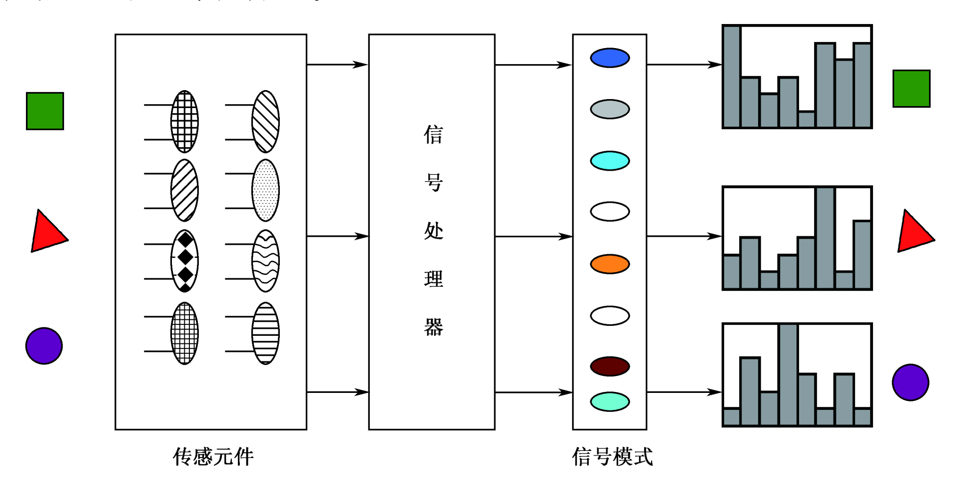


图 1　仿生嗅觉和味觉传感器原理示意图

对仿生传感器的研究首先是从检测和识别特定信号开始的，目前在人工视觉、人工听觉和人工触觉等方面已取得了大量的研究成果[2,3]，而在嗅觉和味觉仿生传感方面的工作则相对较少。近年来，在生物医学领域中通过对体味、体液的快速分析而进行疾病预警和早期诊断正在成为研究热点之一；另一方面，环境中微量、痕量有毒有害物质的检测也受到了社会的广泛关注。与之相应，人们对

电子鼻和电子舌等这类快速分析诊断仪器的需求日益增长。生物体的嗅觉和味觉器官能够分别对具有挥发性的气体分子和液态中非挥发性的离子和分子产生敏感的响应。由于嗅觉和味觉等器官的识别对象一般是化学和生物物质，因此相对于对物理量识别的视觉、听觉和触觉的研究而言，电子鼻和电子舌技术相对滞后。其研究与生物医学、分析化学、材料化学、信息学等学科紧密相连，现代生命科学和人工智能研究的快速发展，则为人们探索和模仿动物及人类的嗅觉和味觉功能提供了可能。

生物嗅觉是由气味物质分子刺激嗅觉感受器引起的。生物体鼻腔内嗅上皮细胞表面伸出的纤毛细胞是一种鼻化学传感器，能够对上千种气味具有敏感性。而人的味觉则是通过味蕾中的味细胞对液态或溶解于水中的离子和分子产生特定响应而实现的[4]。传统的仿生传感器中采用的技术一般是将细胞、酶或者其他生物活性物质固定在传感介质中或界面上，再与信号转换器相配合组成传感器件。这种方法制备的传感器仿生机能高，但由于保存生物物质活性的条件较为苛刻，因此这类仿生传感器的稳定性、再现性、使用范围以及可批量生产等性能明显不足。而对于嗅觉和味觉仿生传感器而言，保持成千上万的嗅细胞或味细胞的活性并实现对上千种气味的识别，在实际制备和检测中是很难实现的。因此，科学家们希望将化学传感器阵列和信息技术相结合，通过对大量传感信号和相应数据信息的高速处理，进行嗅觉和味觉的仿生模拟。例如，与嗅觉神经十分接近的人工鼻系统可以采用一组光纤束组成类似嗅觉细胞的传感器，在光纤末端修饰上由不同多聚物和光学探针组成的薄膜传感材料，同时对不同气体产生响应，响应信号通过光学系统传输到 CCD 上而加以检测。而在模仿生物味蕾的离子图像传感器阵列芯片和检测识别系统的开发中，采用表面携带化学传感器的硅胶小球充当味蕾，经过微机械加工的基底模拟毛孔用于固定小球，并作为化学分析的微环境。高灵敏度的 CCD 用来检测离子传感器的光学响应信号，同时在计算机上运行模式识别算法模拟大脑皮层的味觉识别过程。这种装置能够识别水溶液中不同的被测成分，并提供定量数据。和高速发展的信息科学和数据处理技术相比，仿生传感技术中的关键部分——化学和生物传感器的研究相对滞后，其种类和性能都亟需扩大和提高。目前，真正具有仿生功能的电子鼻和电子舌还大多处在实验室研究阶段[5,6]。因此发展灵敏度高、具有生物模拟功能的新型化学和生物传感器及传感阵列是仿生传感器研究领域的一个难点。

在化学领域对于仿生传感器的研究主要有两个方向，一是发展新方法完善生物活性物质和活性膜的固定化技术，其中如何开发新的固定化方法和生物兼容性好的新材料以保持生物活性物质的功能是研究的重点和难点[7]；另一发展方向是探索具有模拟生物特性的纯化学材料，其中最有研究前景的是分子印迹聚合物（molecular imprinting polymer，MIP）。分子印迹技术也叫分子模板技术，最初

源于20世纪40年代的免疫学，在20世纪80年代迅速发展成为一门新技术，通常被人们描述为创造与识别“分子钥匙”的人工“锁”技术。1972年，Wulf研究小组首次成功制备出分子印迹聚合物（MIPs）使这方面的研究产生了突破性进展，80年代后非共价型模板聚合物的出现，尤其是1993年Mosbach等人有关茶碱分子印迹聚合物的研究报道，使分子印迹聚合物以其通用性和惊人的立体专一识别性，越来越受到人们的青睐。在分子印迹聚合物的制备过程中，当模板分子（印迹分子）与聚合物单体接触时会形成多重作用点，通过聚合过程这种作用就会被记忆下来，当模板分子除去后，聚合物中就形成了与模板分子空间构型相匹配的具有多重作用点的空穴，这样的空穴将对模板分子及其类似物具有选择识别特性，从而产生模拟生物活体器官响应功能的效果。和生物分子比较，分子印迹聚合物具有可设计性，种类极其丰富，且坚固耐用，有很强的抗酸、碱能力，环境适应性很强，同时生产过程短、费用低，因此使用MIP替代生物分子来模拟生物嗅觉和味觉器官的响应，并制备仿生传感器，已经成为一个研究热点[8,9]。尽管分子印迹技术有诸多优点，但还需要解决特异性差等一些关键性的问题，才能够被更好地应用于仿生嗅觉和味觉传感领域[8]。例如，通过结合高分子、纳米材料、表面印迹等技术[10]有望解决如何在水溶液中合成材料、增加识别位点、提高传感器灵敏度和特异性、缩短响应时间等关键问题。

仿生传感是一种新型的传感技术，仅有几十年的发展历史，它的技术尚未达到完善的阶段，特别是在模拟生物体嗅觉和味觉等仿生传感领域。随着科学技术的进一步发展，我们可以预见到仿生传感器的广阔应用前景，在不久的将来，功能更加完善的嗅觉和味觉仿生传感器将会出现，并有可能超过人类感官的敏感能力。

参考文献

[1] Kiyoshi T. Biomimetic sensor technology. Cambridge：Cambridge University Press，2000

[2] Bar-Cohen Y. Biomimetics：using nature to inspire human innovation. Bioinspiration & Biomimetics，2006，1（1）：1

[3] Liu C. Micromachined biomimetic artificial haircell sensors. Bioinspiration & Biomimetics，2007，2（4）：162

[4] Wu C，Wang L，Zhou J，Zhao L，Wang P. The progress of olfactory transduction and biomimetic olfactory-based biosensors. Chinese Science Bulletin，2007，52（14）：1886

[5] Wang P. Olfaction and taste biosensors system. Advances in Biosensors. London：JIA Press Inc，1999

[6] Anand V，Kataria M，Kukkar V，Saharan V，Choudhury P K，Seth G L，Bihani S D. The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals. Drug Discovery Today，2007，12（5&6）：257

[7] Lieberzeit P A，Dickert F L. Rapid bioanalysis with chemical sensors：novel strategies for devices and artificial recognition membranes. Analytical and Bioanalytical Chemistry，2008，391（5）：1629

[8] Mosbach K. Towards the development of artificial recognition elements in sensor technology with emphasis on molecular imprinting. Electrochemistry，2001，69（12）：19

[9] Haupt K，Mosbach K. Molecularly imprinted polymers and their use in biomimetic sensors. Chem. Rev.，2000，100（7）：2495

[10] Yoshida M，Lahann J. Smart nanomaterials. ACS Nano，2008，2（6）：1101

撰稿人：秦　玉　陈洪渊

南京大学化学化工学院，hychen@nju.edu.cn

复杂基体环境样品的前处理

Pretreatment of Complicated Environmental Samples

化学污染物的研究与控制离不开样品分析。环境样品具有基体复杂和被测污染物浓度低两大特点。因此，在环境样品测定前必须对其进行样品前处理，以除去复杂基质和富集被测物质。与测定仪器的飞速发展相比，样品前处理技术研究领域的发展相对滞后，目前已成为环境分析化学发展的制约因素，它往往决定样品分析过程的速度，成为分析误差的重要来源。目前应用于环境水样前处理的分离富集方法主要包括固相萃取（SPE）和固相微萃取（SPME）。由于这两种技术具有萃取时间短、回收率和富集倍数高、试剂消耗少、容易实现自动化等特点，目前已成为环境水样前处理的主流技术。但是，固相萃取和固相微萃取技术仍然存在许多不足[1]。如当处理污染严重的复杂样品时，固相萃取柱的填料易被污染并造成堵塞，从而引起固相萃取柱容量和穿透体积的降低，萃取效率和回收率下降，甚至导致萃取填料的失效。对固相微萃取而言，其萃取纤维易折断、涂层容易发生脱落而造成萃取效率降低。这些变化是不可逆的，固相萃取填料和固相微萃取纤维难以通过清洗的方法恢复再生，这就极大降低了固相萃取柱和固相微萃取纤维的寿命，增加了实验成本。另一方面，商品固相萃取柱和固相微萃取纤维涂层的种类非常有限，适用范围窄，对许多环境污染物尤其是极性较大的和离子性污染物难以找到合适的萃取柱和萃取涂层；目前大多数固相微萃取纤维不耐高有机溶剂流动相的冲洗，因而较难与液相色谱、毛细管电泳等分析检测方法联用。此外，许多复杂基体生物和环境样品中的蛋白质、DNA、腐殖酸等生物或其他大分子物质会吸附沉积于填料或萃取涂层上，覆盖占据活性位点，从而导致萃取剂活性位点损失，对小分子目标物萃取效率和穿透体积大大降低。因此，新型固相萃取技术和固相微萃取方法体系的发展具有重要应用价值。

为了解决上述问题，近年来科学工作者进行了许多有益的探索，这些探索的核心就是多种新型功能材料的采用。如为了提高萃取的选择性，人们研究了分子印迹吸附萃取材料。目前分子印迹材料已经在一些小分子、污染物的萃取中得到应用，也有研究者在探索蛋白质等生物大分子的印迹聚合物的制备和分析[2]；为了采用大流速提高萃取速度，人们采用了整体萃取材料，该材料的棒状结构特别有利于与液相色谱等检测方法的在线联用。目前整体萃取材料固相萃取研究较少，已经进行的研究涉及的对象也以小分子药物和污染物为多；为了提高萃取效率和富集倍数，人们研究了纳米材料、介孔材料、生物及仿生材料等，并常常赋予这些新型材

料以磁性，这样采用外加磁场就可以方便地实现固液分离[3,4]。这些新材料和新技术的采用确实具有许多突出优点，如分子印迹吸附萃取材料结合了抗原-抗体作用的高选择性和化学合成材料的高稳定性，表现出光明的前景；整体材料结构规整均匀、可控的双孔结构赋予材料高萃取量、高渗透性、低过柱压力，有利于实现高效快速萃取；纳米材料、介孔材料作为富集吸附材料的最大优势是比表面积大，萃取富集能力强，材料粒径小，吸附扩散路径短，萃取速度快，萃取和洗脱容易。

但以上新技术方法也存在一些缺点，要获得广泛应用还有许多难题有待克服。目前的分子印迹材料选择性仍然不够，尤其是在水相中的选择性不够高；分子印迹材料印迹位点少且分布不均匀，许多位于难以到达的材料内部，因此萃取效率低、富集倍数小、萃取平衡速度慢，模板难洗脱干净，干扰后续萃取应用。整体材料萃取速度快了，但有限的表面积却影响了萃取容量的提高，富集倍数还不是足够大，限制了它们在超痕量复杂环境样品分析中的应用。目前该技术发展到了一定的阶段，技术上进一步提高具有相当的难度，因此实际应用并不多见。纳米材料颗粒小，比表面积大，萃取效率高，但过柱阻力很大，流速较低，萃取速度受到了一定的限制，也很难进行过滤操作，固-液分离困难，所以纳米材料目前大多处理小体积生物样品，该技术处理大体积环境水样存在一定的困难[5,6]。另外，目前许多萃取材料的生物相容性不高，易于受环境水样品中共存的天然和人工大分子的影响，难以在复杂基体环境样品前处理中应用。

总结目前有关研究动态，要解决上述环境分析化学难题，可采取如下思路：

（1）研究纳米粒径的分子印迹材料或者表面分子印迹材料。通过这种方法，可显著降低扩散和渗透路径，这既有利于将模板分子全部去除，也有利于提高萃取平衡速度，同时还保留萃取的高选择性和容量。

（2）研究在水相中具有高选择性的分子印迹材料，增强对环境样品的适用性。

（3）研究性质可控的磁性纳米萃取材料、介孔材料、核壳型复合纳米材料，既保持纳米粒子萃取速度快，容量大的优点，又克服其易于团聚、不易实现固液分离的不足；研究将表面分子印迹与核壳型超顺磁性纳米/亚微米粒子结合，实现高选择性和高效率的有机结合。

（4）研究纳米材料的表面和孔内修饰，与其他测定手段结合，实现富集和测定同步进行；研究生物相容性高的纳米材料萃取剂，实现对复杂基体环境样品的直接萃取。

（5）研究上述新材料与微流控芯片等的结合，实现以上材料在环境样品前处理中应用的微型化。

目前，以上研究虽有少量报道，但大多数涉及的是生物样品，对真正的复杂环境样品的研究极少。虽然该研究是创新性很强的挑战性工作，但研究涉及的纳米材料技术、分子印迹技术、整体材料技术等目前正在高速发展，且许多已经在

蛋白质等生物样品的处理中获得应用。因此只要我们合理借鉴、组合相关技术，一定可以实现研究目标。

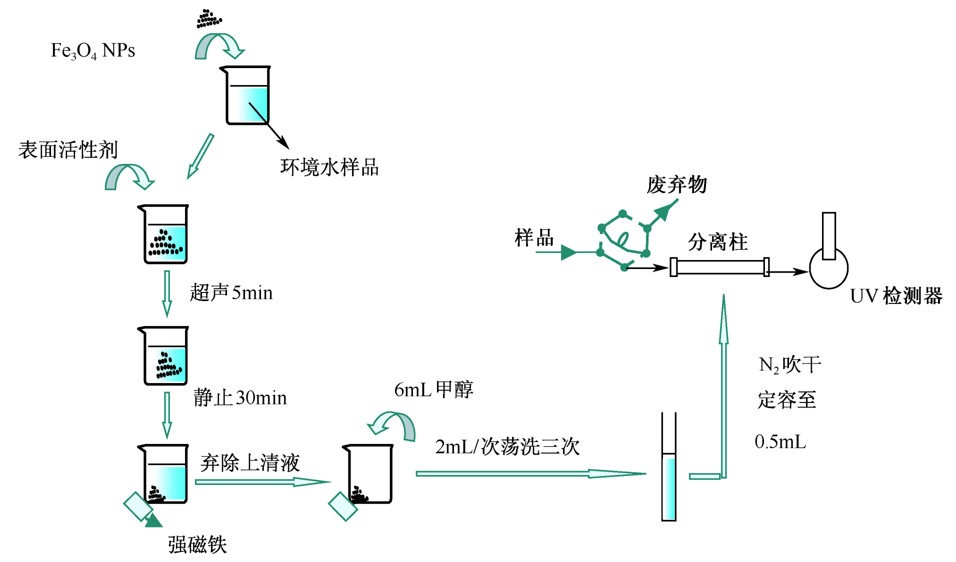


图 1　纳米氧化铁固相萃取实验流程图

参 考 文 献

[1] Marek T. Analytical applications of carbon nanotubes: A review [J]. Trends in Analytical Chemistry, 2006, 25: 80～489

[2] Chau J T, Hong G C, Kwee H K, Yen W T. Preparation of bovine serum albumin surface-imprinted submicrometer particles with magnetic susceptibility through core-shell miniemulsion polymerization [J]. Analytical Chemistry, 2008, 80: 683～692

[3] Zhao X, Shi Y, Cai Y, Mou S. Cetyltrimethylammonium bromide-coated magnetic nanoparticles for the preconcentration of phenolic compounds from environmental water samples [J]. Environmental Science & Technology, 2008, 42 (4): 1201～1206

[4] Deng Y, Qi D, Deng C, Zhang X, Zhao D. Superparamagnetic high-magnetization microspheres with an Fe_3O_4@SiO_2 core and perpendicularly aligned mesoporous SiO_2 shell for removal of microcystins [J]. Journal of the American Chemical Society, 2008, 130: 28～29

[5] Kweon H K, Håkansson K. Selective zirconium dioxide-based enrichment of phosphorylated peptides for mass spectrometric analysis [J]. Analytical Chemistry, 2006, 78: 1743～1749

[6] Cai Y, Jiang G, Liu J, Zhou Q. Multiwalled carbon nanotubes as a solid-phase extraction adsorbent for the determination of bisphenol A, 4-*n*-nonylphenol, and 4-*tert*-octylphenol [J]. Analytical Chemistry, 2003, 75: 2517～2521

撰稿人：蔡亚岐

中国科学院生态环境研究中心，caiyaqi@rcees.ac.cn

高灵敏 DNA 损伤分析

Highly Sensitive DNA Damage Analysis

多种典型环境因素可直接或间接地引起生物遗传物质 DNA 的损伤，如不完全燃烧产生的多环芳烃、土壤和废水中的某些重金属、农药和杀虫剂、放射性电离辐射、日光中的紫外线、室内污染（如甲醛)、生活习惯（如抽烟)、超细颗粒物等。DNA 损伤不仅损害 DNA 结构的完整性和稳定性，引起多种遗传毒性，如基因突变、致畸和致癌，而且还可能影响多种基因的表达。现有的流行病学研究表明癌症的发生主要是多种环境因素相互作用的结果，仅 1%～3% 为遗传因素所致[1～3]，因此人们更为关注环境因素的影响。

DNA 加合物是一类大体积的、较难修复的 DNA 损伤，也是在环境与健康领域颇受人们关注的一类 DNA 损伤。DNA 加合物作为分子生物学水平上、已广为人们接受的生物标志物，具有重要的研究和应用价值。它们不但可以应用于环境致癌物的暴露监测，而且可以应用于个体敏感性研究和癌症风险评价[4～6]。以 DNA 加合物作为生物标志物，可研究个体的基因型（如致癌基因、肿瘤抑制基因、代谢酶基因）和表型与个体患癌风险的关系、发展新的癌症预防与治疗药物、研究人体的衰老机制及预防衰老措施等。

一般而言，环境中致癌物的暴露水平极低，因此暴露后的人体与其他生物体内相应形成的 DNA 加合物含量更低。如何从大量的正常核苷中检测出痕量特定加合物是当今研究的关键，同时也是对现代分析技术提出的挑战。例如，我国某些地区癌症发病率高，但引起癌症的环境因素却难以确定。这主要是由于传统的生物标志物难以揭示致癌的病因，而有前景的生物标志物 DNA 加合物虽然有可能揭示致癌病因，但却缺乏高灵敏、易于应用的分析技术。因此，当前最主要的问题是如何发展高灵敏、高选择性和快速的 DNA 加合物分析技术。

目前应用于 DNA 加合物检测的主要方法是 ^{32}P 后标记法[6]。尽管经过二十余年的努力，该技术仍然存在明显的不足：①存在放射性。由于该技术涉及中等强度的放射性，只有在专门设计有放射性安全防范措施的实验室才可操作，并且技术人员需经过专业的放射性安全训练才可进行学习操作。一般实验室缺乏相应的放射性安全防范措施不能采用该技术，因此难以推广。②DNA 需要经过酶解，操作麻烦，定量准确度差。尤其当 DNA 加合物含量很低时，测量误差可达一个数量级以上。③检测的特异性低，难以区分结构类似的 DNA 加合物。现在一些

实验室正在发展高效微分离技术与先进的多级质谱联用分析技术[7~9]。此项联用技术结合了高效的分离与质谱的结构鉴定的优点，是目前 DNA 损伤检测特异性最好的技术。采用这类技术可准确鉴定和表征新型 DNA 损伤。但这项联用技术存在的困难在于 DNA 用量大、需要采用酶将 DNA 水解为单核苷或单核苷酸。我们实验室利用自制的毛细管电泳-激光诱导荧光装置发展了高灵敏的 DNA 加合物分析方法[10]。该方法结合了毛细管电泳的高效分离、激光诱导荧光的高灵敏度以及免疫识别的特异性（图 1），可直接从大量正常 DNA 中检出痕量的 DNA 加合物，因而具有灵敏度高、DNA 用量小、无需酶解等显著优点。该项技术和方法应具有很好的研究和应用前景。

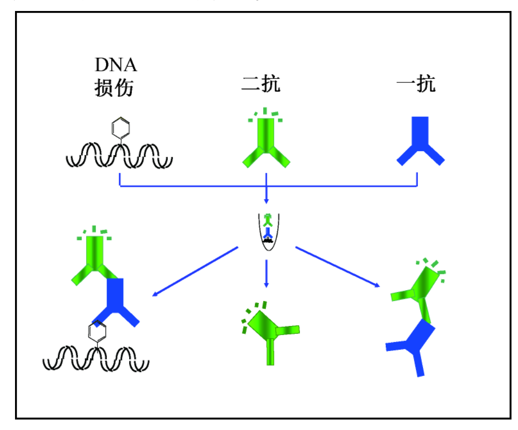


图 1　免疫识别、标记痕量 DNA 加合物的原理

一级抗体（一抗）可选择性识别长链 DNA 中的加合物，形成一抗-DNA 加合物的二元复合物。荧光标记的二级抗体可与该二元复合物中的一抗结合，进一步形成一个荧光标记的、含 DNA 加合物的三元复合物。此反应体系中共有三种荧光物质：二抗、二抗-一抗的二元复合物、二抗-一抗-DNA 加合物三元复合物。通过毛细管电泳可将荧光标记的、含 DNA 加合物的三元复合物与其他含荧光物质分离，并通过激光诱导荧光获得高灵敏检测

除 DNA 加合物之外，环境因素还可引起其他多种类型的 DNA 损伤，如单链断裂、双链断裂、链内或链间交联、DNA-蛋白质交联等。在环境与健康研究中，这些类型的 DNA 损伤的分析、鉴定也同样具有重要的实际意义。一种环境因素能否造成 DNA 损伤、造成何种类型损伤及损伤的剂量效应关系是研究其毒理性质和健康效应的重要内容，是评价其健康风险的重要依据。这些类型的 DNA 损伤难以采用^{32}P 后标记法分析。一般实验室多采用传统的彗星试验（单细胞凝胶分析）方法分析。该方法操作繁琐，仅能达到半定量分析水准，难以满足准确评价各种不同类型 DNA 损伤的毒理性质和健康风险评估的定量分析需要。

另外，一些环境因素虽然不能产生 DNA 损伤，但却可以影响生物体内致癌

物的代谢活化或者 DNA 损伤的正常修复功能。这些环境因素因此可通过强化致癌物的基因毒性作用而产生间接基因毒性。以 DNA 损伤作为生物标志，通过适当的 DNA 损伤分析，可以揭示这些环境因素对 DNA 损伤的影响以及作用机制。

DNA 损伤分析是人们理解多种环境污染物（间接或直接）基因毒性的重要手段，在环境化学致癌研究中具有极其重要的应用价值。尽管 DNA 损伤分析研究多年，已取得一定的进步，但仍然存在以下三个方面的关键科学问题：①尚缺乏安全可靠的、易应用于体内痕量 DNA 加合物监测的高灵敏、高选择性分析技术；②缺乏高灵敏检测标志 DNA 氧化损伤的分析方法；③尚缺乏可同时检测多种类型 DNA 损伤的定量分析方法。因此，当前的研究目标应是发展高灵敏、高选择性、快速的 DNA 加合物和 DNA 氧化损伤的分析方法。在此基础上，可发展同时检测多种 DNA 损伤的分析技术。有关 DNA 损伤分析技术和方法的深入研究可为环境致癌物的研究提供有效的分析工具，不但将有助于环境污染与健康效应的基础研究，而且有助于癌症发病的环境因素筛查和致癌风险的评估。这些关键科学问题的解决也将会帮助人们深入理解多种环境污染物的基因毒性行为、准确评估多种环境致癌物的暴露与健康风险，推动环境与健康研究的进步，提高癌症的预防水平，为人们的卫生健康作出贡献。

参 考 文 献

[1] Friedberg E C，Walker G C，Siede W，et al. DNA repair and mutagenesis. Washington：ASM Press，2006

[2] Poirier M C. Chemical-induced DNA damage and human cancer risk. Nature Reviews Cancer，2004，4：630

[3] Luch A. Nature and nurture-lessons from chemical carcinogenesis. Nature Reviews Cancer，2005，5：113

[4] Marafie E M，Marafie I，Emery S J，et al. Biomonitoring the human population exposed to pollution from the oil fires in Kuwait：Analysis of placental tissue using ^{32}P-postlabeling. Environmental and Molecular mutagenesis，2000，36：274

[5] Rundle A. Carcinogen-DNA adducts as a biomarker for cancer risk. Mutation Research，2006，600：23

[6] Phillips D H. DNA adducts as markers of exposure and risk. Mutation Research，2005，577：284

[7] Beland F A，Churchwell M I，Von Tungeln L S，et al. High-performance liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry for the detection and quantitation of benzo [a] pyrene-DNA adducts. Chem. Res. Toxicol.，2005，18：1306

[8] Singh R，Farmer P B. Liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry：the future of DNA adduct detection. Carcinogenesis，2006，27：178

[9] Ruan Q，Gelhaus S L，Penning T M，et al. Aldo-keto reductase-and cytochrome P450-de-

pendent formation of benzo [a] pyrene-derived DNA adducts in human bronchoalveolar cells. Chem. Res. Toxicol., 2007, 20: 424～431

[10] Wang H, Lu M, Mei N, et al. Immunoassays using capillary electrophoresis laser induced fluorescence detection for DNA adducts. Anal Chim Acta, 2003: 13～20

撰稿人：汪海林

中国科学院生态环境研究中心，hlwang@rcees.ac.cn

化学污染物的原位与形态分析

in situ and Speciation Analysis of Chemical Pollutants

科学技术的发展对分析化学的要求越来越高。传统环境分析化学往往只注重元素/化合物总含量或总浓度的测定，而且多为离线和静态的分析。但是，环境科学与生命科学的研究表明，污染物的毒性与其存在形态、环境及生物过程密切相关。例如，无机汞在环境和生物体中可通过生物或非生物甲基化转化为甲基汞，不仅使其毒性增强，还极大地提高了汞的生物可利用性[1]。砷是一种有毒元素，长期以来被认为能诱发各种皮肤病并可使肝肾功能受损，而现代的研究表明，砒霜（As_2O_3）、雄黄（As_2S_2）等含砷试剂对治疗白血病具有特殊的疗效[2]。此外，不同形态砷化合物的毒性差别较大，在生物体的代谢机制也截然不同[3]。因此，要正确评价这些元素/化合物的环境化学行为、生物可利用性及生态毒理学效应，必须对其在环境和生物体中的原始赋存形式和形态进行实时、准确的测定，而发展相应的灵敏度高、检测限低、速度快、准确性好的原位及形态分析方法是解决这一问题的重要前提，也是分析化学面临的一个难点和热点。

原位分析是对被分析对象原始状态的化学成分和结构进行分析的一项技术，通常具有非破坏、原位、活体、无损、实时、在线及高通量等特征。例如，使用流式细胞计可以对流动的活细胞进行分类检测，并可以对细胞中 DNA、RNA、蛋白质含量等多项指标进行同时测定，已用于细胞生物学、分子生物学和医学临床研究。电化学扫描探针显微术将电化学分析系统和扫描探针显微分析技术相结合，可以实现对电化学反应的实时、原位、三维空间观察，跟踪化学反应过程，也是一种原位分析技术。此外，一些原位采样技术，包括固相微萃取、液相微萃取、薄膜扩散梯度技术等也已被广泛的研究和应用。

形态分析是原位分析的一项重要内容，也是当前环境科学和生命科学等领域中颇为活跃的前沿性课题。根据国际纯粹与应用化学联合会（IUPAC）的定义，“形态（speciation）分析指确定物质的原子和分子组成形式的过程”，即指元素的各种存在形式，包括游离态、共价络合态、络合配位态、超分子结合态等定性和定量分析方法[4]。

形态分析通常可分为物理形态分析和化学形态分析。物理形态分析主要研究元素在环境和生物体中的各种络合、配位等结合状态，采用的方法主要是顺序提取/分级萃取的方法，其中代表性的是 Tiesser 等人提出的五步顺序提取方案[5]，

该方案将元素的物理形态分为可交换态、碳酸盐结合态、铁-锰氧化物结合态、有机物结合态和残渣态，之后的大部分方法都是在此基础上根据具体情况进行的改进。为了消除各实验室和不同提取方案之间的差异，欧盟标准化委员会（BCR）提出了三步顺序提取方案[6]，方法的重现性和回收率均较好，已经被广泛用于土壤和沉积物中重金属的物理形态分析。需要注意的是，通过化学试剂提取与自然环境的真实情况还有一定的差别，由于选用的提取试剂往往缺乏特异性和选择性，而且在提取过程中元素还可能在不同物相之间再吸附和再分配，因此，顺序提取方法只是给出了元素更多的物理化学信息，并不是真实反映元素在环境中的存在形态。

化学形态分析侧重于研究元素的不同价态、化合物等化学形态，一般分为提取、预富集、分离和测定四个步骤。色谱是化学形态分析中最主要的分离手段，各种色谱技术，如气相色谱、液相色谱、离子色谱、体积排阻色谱和毛细管电泳等都已经被用于化合物形态的分离。对于各形态化合物的测定，在形态分析发展初期，主要使用一些传统的色谱检测器，如 UV、ECD、FPD、FID 等，但这些检测器对金属元素的选择性和灵敏度都较差。由于原子光谱法（如 AAS、AFS、AES、ICP-MS 等）对金属元素的测定具有很高的灵敏度和选择性，因此，自 20 世纪 80 年代以来，各种色谱和原子光谱的联用技术被迅速的发展和广泛的应用，已成为形态分析中最主要的分析手段。例如，目前商品化的原子荧光光谱仪最多只能对 11 种元素的总量进行测定，而将液相色谱或气相色谱与原子荧光光谱联用，则可以进行砷、汞和硒等元素的价态/形态分析[7]，不仅可以建立灵敏、高效的形态分析方法，还进一步拓宽了原子荧光光谱的应用范围。目前已有多家公司分别生产了商品化的气相色谱、液相色谱与原子荧光光谱联用仪器。图 1 即为用于汞形态分析的高效液相色谱-原子荧光光谱（HPLC-AFS）联用系统示意图，对部分流路进行改进后也可以用于砷和硒的形态分析。

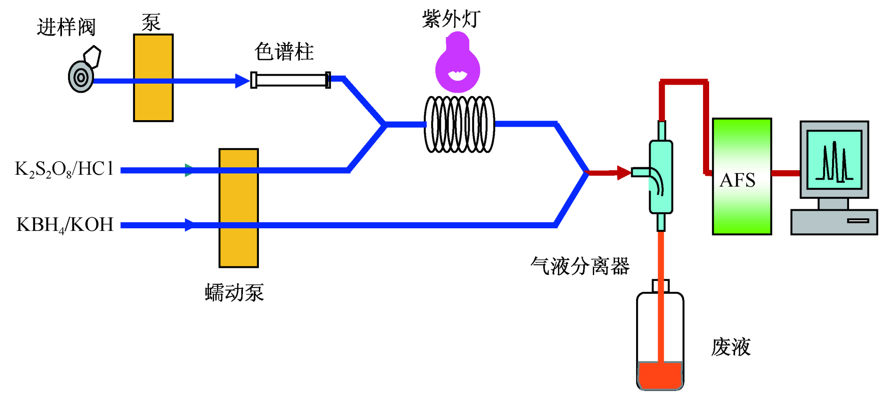


图 1　用于汞形态分析的高效液相色谱与原子荧光光谱（HPLC-AFS）联用系统示意图

原位及形态分析中的难点在于：

（1）样品的采集和储存。如果在样品的采集和储存过程中被玷污、发生形态的转变、或者因吸附或挥发等造成损失，则很可能使分析结果失去准确性，甚至得出错误的结论。因此，样品的采集和储存方法对于原位和形态分析极为重要，如何使污染物在分析测定前保持原有的存在形式和形态是原位和形态分析首先要解决的问题。

（2）样品前处理方法。传统的总量测定往往采用破坏性的样品前处理方法，使用强酸或者强碱在高温、高压等苛刻的条件下使样品全部消解，然后进行测定。但是原位和形态分析要求既要将被测物从复杂的基体中定量转移出来，又不能引起形态的转化，因此需要根据被测物的性质及样品的基质选择合适的前处理方法，一般采用较为温和的提取方法。

（3）测定。污染物在环境和生物体中可能存在许多未知的形态，而且各形态化合物的物理化学性质差别较大（极性或非极性、有机或无机等），用传统单一的分析方法很难对化合物的所有形态进行同时分析，需要将不同功能的仪器进行联用才能满足形态分析的需要。此外，还需要发展一些高灵敏度、高选择性的在线、实时监测仪器对不稳定或含量很低的形态进行检测。

（4）质量控制。环境和生物样品基质一般比较复杂，而且很不稳定，尤其是生物样品，很容易受到外界条件的影响而发生变化。此外，由于分析过程的复杂性，在样品的采集、储存、提取、分离和测定过程中，不可避免地会产生一些人为的或者外部因素引起的误差，这些都将直接影响结果的准确性和可靠性。因此，质量控制对于原位及形态分析也至关重要。

可以看出，发展科学、合理的样品原位采集及前处理方法，高灵敏度和高选择性的在线化、实时化、原位化、无损化分析新技术，以及相应的标准方法和标准参考物质，是今后原位及形态分析研究的重要方向。

参考文献

[1] Ullrich S M，Tanton T W，Abdrashitova S A. Mercury in the aquatic environment：a review of factors affecting methylation [J]. Critical Reviews in Environmental Science and Technology，2001，31：241～293

[2] Zhu J，Chen Z，Lallemand-Breitenbach V，et al. How acute promyelocytic leukaemia revived arsenic [J]. Nature Reviews Cancer，2002，2：705～713

[3] Le X C，Lu X F，Li X F. Arsenic speciation [J]. Analytical Chemistry，2004，(1)：27A～33A

[4] 袁倬斌，朱敏，韩树波. 汞的形态分析研究进展 [J]. 岩矿测试，1999，18 (2)：150～156

[5] Tessier A，Campbell P G C，Bisson M. Sequential extraction procedure for the speciation of particulate trace metals [J]. Analytical Chemistry，1979，51：844～851

[6] Quevauviller PH, Rauret G, Lopez-Sanchez J F, et al. Certification of trace metal extractable contents in a sediment reference material (CRM 601) following a three-step sequential extraction procedure [J]. Science of Total Environment, 1997, 205: 223～234
[7] Cai Y. Speciation and analysis of mercury, arsenic, and selenium by atomic fluorescence spectrometry [J]. Trends in Analytical Chemistry, 2000, 19: 62～66

撰稿人：史建波　江桂斌
中国科学院生态环境研究中心，gbjiang@rcees.ac.cn

有机污染物 QSAR 模型的机理建模与解释

Mechanism Dependence and Interpretation of Quantitative/
Qualitative Structure-Activity Relationships (QSARs) for
Organic Pollutants

有机化合物所引起的环境污染问题，给人类健康带来了严重威胁。例如，持久性有毒物质（PTS）的污染已经成为制约 21 世纪人类社会生存和发展的重要环境问题。建立有机化合物（甚至包括纳米材料）的分子结构与其活性之间的定性和定量关系（统称为 QSAR）模型，并用其预测已进入环境的或尚未投入使用的新化合物的理化性质、环境行为和毒理学效应参数，是对有机化学品进行环境风险评价与管理的基础，是对其进行污染预先防范的前提[1]。

QSAR 在毒害物质的风险评价与管理中，可以弥补基础数据的缺失、降低昂贵的测试费用、减少动物实验、评估数据的不确定性。QSAR 技术得到了发达国家的普遍重视和应用，呈现出目标导向性和应用性、多学科集成性、智能性三个特点[1]。例如，近年美国重点发展的计算毒理学，就是基于计算化学（化学信息学）、计算生物学（生物信息学）和系统生物学等学科的交叉，评价化学污染物的毒理效应和风险[1,2]。为规范 QSAR 技术的应用，世界经济合作和发展组织（OECD）提出了技术导则，即面向化学品环境风险评价的 QSAR 模型应满足如下标准：① 针对具有明确定义的环境指标；② 具有较清晰和明确的数学算法；③ 定义了模型的应用域；④ 模型具有适当的拟合度、稳定性和预测能力；⑤ 最好能够进行机理解释[1~3]。其第⑤条标准中的“最好”一词意味，在已有的 QSAR 模型中，很多模型不是基于机理来建立的，很多模型是无助于对机理的深入认识的。

显然，为确保 QSAR 模型的科学有效性，QSAR 模型应该基于对相关环境过程和毒理效应机理的深入分析而构建，所建立的 QSAR 模型应该有助于对相关环境过程和毒理效应机理深入认识。构建 QSAR 模型时，应该根据机理分析来选取和获取分子结构描述参数；根据有利于机理解释的原则来选用清晰和明确的数学算法（图 1）。几种主要数学建模方法的透明性依次为：回归分析＞偏最小二乘分析或主成分回归＞支持向量机＞人工神经网络＞遗传算法。机理建模和机理解释，是确保 QSAR 模型被正确认识和应用的基础，也是表征 QSAR 模型应用域（机理域）的基础。目前，我们对有机污染物的环境行为，尤其是毒理学效应内在机理的认识仍很不足，颇有一些建模的主导思想是机器学习（模拟），

导致 QSAR 的机理建模和机理解释成为需要攻克的科学问题。

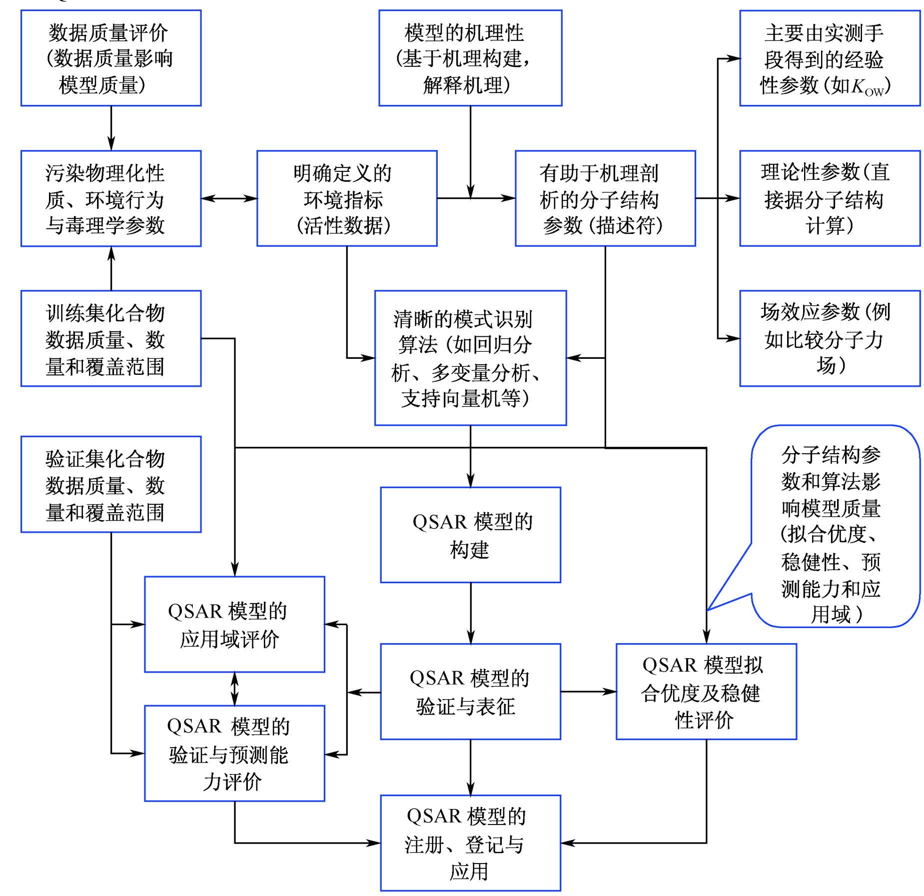


图 1 基于机理分析而构建 QSAR 模型以及验证和表征 QSAR 模型的流程

现今对有机物的理化性质的机理已经有比较深入的认识，例如正辛醇/水分配系数、正辛醇/空气分配系数、土壤（沉积物）吸附分配系数、生物富集因子、亨利定律常数等[4]，决定这些参数大小的内因主要是各种分子间作用力。只要建立的 QSAR 模型能正确描述出相应的分子间的相互作用，所建立 QSAR 模型的机理性就较好，预测能力就较强。线性自由能关系（LFER）和线性溶解能关系（LSER）理论，在此方面有广泛的应用前景。美国环保局开发的 EPI-Suite™ 软件[5]，多基于基团贡献法来预测这些理化性质。虽然基团贡献法具有机理性，且所建立的模型具有较好的泛化能力，但对于有复杂立体结构的有机物（例如农药林丹的各种异构体），基团贡献法难以表征复杂的分子间作用力，预测能力较低。

有机污染物环境降解行为（例如生物降解、光化学转化或降解、被大气和水体中的自由基氧化降解等）的机理，比理化性质的机理要复杂，原因在于有机污

染物的环境降解行为，既取决于有机物的理化性质，又受环境因子（例如微生物种群分布、活性，光的强度，氧化性自由基的种类和浓度等）的影响。有机污染物生物降解性的 QSAR 模型，是前些年的研究热点，有些 QSAR 模型体现了机理性，但由于生物降解的影响因素众多，生物降解性 QSAR 模型的机理性有待于提高[6]。总体上看，EPI-Suite™ 缺乏对有机污染物环境降解行为的预测能力。关于有机污染物光解行为的 QSAR 模型[7]，有一些机理性较好的结果，但由于有机污染物光化学行为的复杂性和多样性，相关工作仍需进一步推进。关于有机物被氧化性自由基（例如 • OH）氧化动力学常数的 QSAR 模型，近年来也有一些工作，但是许多模型的机理性不强，或者应用了透明性弱的算法，或者应用了很多难以解释的分子结构描述符。

有机物的毒理学效应的机理，比环境行为的机理要复杂得多。这是因为毒理学效应受理化性质、环境行为和生物属性（种属、性别、年龄、个体、细胞、靶器官等）等多方面的影响。因此，认识毒性作用方式（mode of action）或毒性作用机制（mechanism of action)，是建立毒理学效应 QSAR 模型的基础和前提。毒性作用方式被定义为“描述负面生物效应的生理和行为迹象的集合”；毒性作用机制指的是“关键的生物化学过程或者是潜在于已知作用方式之下的外源性物质与生物间的相互作用”[8]。关于毒害有机物对水生生物的急性毒性，前人曾将其分为 4 种作用方式[9]：① 非极性麻醉毒性（亦称基线毒性)；② 极性麻醉毒性；③ 反应性毒性；④ 特殊反应性毒性。基于上述机理考虑，关于对水生生物的急性毒性，有大量的 QSAR 模型发表。显然，上述关于毒性作用方式划分，是比较粗浅的，毒性作用方式也取决于生物的种属，因此，关于毒性的机理，仍有待于深入研究。

环境污染物的内分泌干扰效应（尤其是雌激素效应)，是近年来国内外研究的前沿。关于小分子的配体化合物与生物大分子受体的相互作用，有一些具有机理性的 QSAR 模型发表[10]，但多数已发表的关于内分泌干扰效应的 QSAR 模型的机理性有待于提高。

为提高 QSAR 模型的机理性和科学有效性，需要进一步加强与物理有机化学、生物化学、毒理学、化学信息学、生物信息学等学科的交叉研究；也需要通过实验，深入研究有机污染物环境过程与毒理学效应的机理，在深入认识机理的基础上，构建 QSAR 模型。因此，QSAR 模型的机理性的提高，将伴随有机污染物化学（甚至环境化学）的学科发展而发展。在 QSAR 建模过程中，需要不断探索和应用有助于提升模型机理性的分子结构参数，也需要发展和选用透明性好且有助于机理解释的数学算法，使用既确保模型的稳健性又有助于机理性的数学算法。

参 考 文 献

[1] 陈景文，李雪花，于海瀛等．面向毒害有机物生态风险评价的（Q）SAR 技术：进展与展望［J］．中国科学 B 辑，2008，38：461～474

[2] Kavlock R J，Ankley G，Blancato J，et al．Computational toxicology—a state of the science mini review［J］．Toxicological Sciences，2008，103：14～27

[3] Organisation for Economic Co-Operation and Development（OECD）．Guidance document on the validation of（Quantitative）Structure-Activity Relationships［（Q）SAR］models，2007. Available online at：http：//www．oecd．org/dataoecd/55/22/38131728. pdf

[4] Li X H，Chen J W，Zhang L，et al．The Fragment constant method for predicing octanol-air partition coefficients of persistent organic pollutants at different temperatures［J］．Journal of Physical and Chemical Reference Data，2006，35：1365～1384

[5] US EPA．Exposure assessment tools and models/Estimation programs interface（EPI）suite. 2008. Available online at：http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

[6] Pavan M，Worth A P．Review of estimation models for biodegradation［J］．QSAR & Combinatorial Science，2008，27：32～40

[7] Chen J W，Peijnenburg W J G M，Quan X，et al．Is it possible to develop a QSAR model for direct photolysis half-lives of PAHs under irradiation of sunlight?［J］．Environmental Pollution，2001，114：137～143

[8] Escher B I，Hermens J L M．Modes of action in ecotoxicology：their role in body burdens，species sensitivity，QSARs and mixture effects［J］．Environmental Science and Technology，2002，36：4201～4217

[9] Verhaar H J M，Van Leeuwen C J，Hermens J L M．Classifying environmental pollutants［J］．Chemosphere，1992，25：471～491

[10] Liu H X，Papa E，Gramatica P．QSAR prediction of estrogen activity for a large set of diverse chemicals under the guidance of OECD principles［J］．Chemical Research in Toxicology，2006，19：1540～1548

撰稿人：陈景文　王　壮　王亚南

大连理工大学环境科学与工程系，jwchen@dlut.edu.cn

汞的化学甲基化与活化

Chemical Methylation and Activation of Mercury

汞，俗称水银，是一种银白色的液态金属。人类早在原始社会即开始了汞的利用。随着人类文明与科技的不断发展，人们大量地利用汞，与此同时化石燃料的大量使用也导致了汞的大量排放[1,2]。目前，汞及其化合物的用途非常广泛，主要用于化工、冶金、电子、轻工、医药、医疗器械等多种行业。汞污染已经成为一个不可忽视的环境问题。作为一种全球污染物，汞污染已经给人类的生活和健康造成了很大的影响。20 世纪 50 年代发生在日本水俣湾的汞污染事件总共造成上万人中毒，确诊患者约 3000 人，造成了严重的社会问题，“水俣病”也因此而得名。美国环保局估计，美国每年有 63 万的新生儿血液中汞含量较高，可能对其智力和神经系统产生影响[3]。2003 年联合国环境规划署公布的“全球汞状况评估”（Global Mercury Assessment）报告中指出，自工业革命以来，汞在全球大气、水和土壤中的含量已增加了 3 倍左右，汞污染的不断加剧对人类健康和环境造成极大危害，在全球产生了重大的不利影响。

由于汞及其化合物对环境和生物体的巨大危害，它在环境中的迁移和转化过程一直备受科学家们的关注。甲基汞是已知各种汞形态中毒性最大，在环境中分布最广、最主要的有机汞化合物。甲基汞在食物链中具有很强的生物累积和生物放大效应（图 1）。其毒性主要是侵害神经系统，尤其是中枢神经系统。这些损害是不可逆的，迄今尚无有效疗法，往往导致死亡或遗患终身。无机汞的烷基化，尤其是甲基化过程，是它在环境中迁移和转化，“活化”并参与生物地球化学循环的重要途径之一。

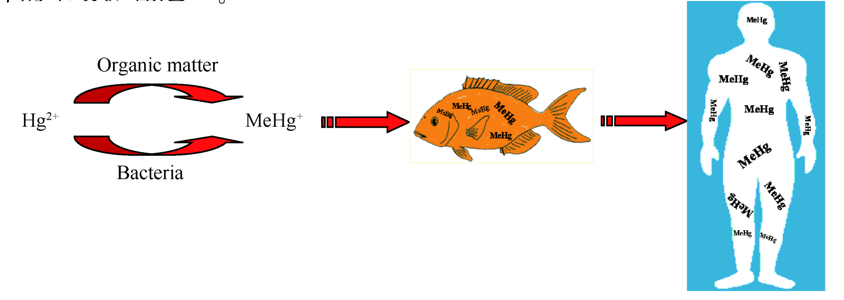


图 1　汞的甲基化及其在生物体内的富集

无机汞的甲基化不仅使其毒性增强，还极大地提高了环境中汞的生物可利用性，这促使科学家们对这一环境过程进行了大量的研究。1969 年，Jensen 和 Jernelov 第一次证明，在环境中无机汞可被转化为毒性更强的甲基汞化合物[4]。目前，通常认为无机汞主要通过细菌的生物甲基化行为转化为毒性更强的甲基汞。后来，人们发现一些有机分子可通过化学甲基化途径将无机汞转化为甲基汞。目前，公认的自然界中存在的甲基供体主要有以下四种：S-腺苷甲硫氨酸（SAM），甲基钴胺素（CH_3B_{12}），N_5-甲基四氢叶酸，碘甲烷（CH_3I）。前三种甲基供体多作为辅酶参与生物甲基化反应。CH_3I 是生物代谢产物，在生命活动频繁的海水中具有很高的浓度。这四种甲基供体都能以碳正离子（CH_3^+）形式提供甲基，而甲基钴胺素还能以自由基（$CH_3\cdot$）及碳负离子（CH_3^-）形式提供甲基基团[4]。因此，继续寻找自然界中未知的烷基化供体并探索其发生的环境条件仍是汞污染研究的一项重要内容。

实验室模拟研究显示，无机汞在光照条件下可以和许多小分子有机物，如氨基酸、腐殖酸、乙酸、丙酸、甲醇、乙醇等在水溶液中发生烷基化反应，生成甲基汞和乙基汞化合物[5]。最近，有研究表明实际环境水体中也存在着汞的光化学甲基化。Lean 等[6]发现淡水湖表面的甲基汞浓度在中午时最高。由于光照本身可降解水体的甲基汞，所以在湖水表面应存在汞的光化学甲基化。进一步研究表明，甲基化供体可能为可溶性有机碳，光化学甲基化大约占淡水湖输入的 35%。此外，Siciliano 等[7]还研究了湖水中不同组分与浓度的可溶性有机物（DOM）在日光照射下对汞的甲基化。结果表明，甲基汞的产率与 DOM 的分子量组成和浓度相关。分子质量低于 5 kDa 或 30～300 kDa 之间的 DOM 在日光暴露下可生成甲基汞，而分子质量较大的 DOM 组分则不能生成甲基汞。此外，汞的光化学烷基化也可能在大气中产生。在光照条件下，气相中的乙酸、丙酸、乙醛及脂肪族氨基酸等有机物可以和无机汞反应，生成烷基汞化合物[5]。

由于上述小分子有机物，包括腐殖酸、氨基酸、乙酸等在自然环境中都大量存在，因此它们和汞的光化学甲基化或乙基化反应很可能是环境中有机汞生成的一个重要途径。研究这些小分子有机物与无机汞的光化学烷基化对于了解汞的生物地球化学循环以及生态毒理效应都有重要意义。

但由于实际环境中汞的浓度较低，通过甲基化过程生成甲基汞的浓度也极低，因此必须发展高效、灵敏的形态分析方法对反应产物中不同汞的形态进行定性、定量检测，同时综合运用各种分析手段对未知产物进行鉴定，并竭力避免分析过程导致的甲基汞的生成。在实际环境过程中，不仅存在着汞的化学甲基化，还存在着无机汞的生物甲基化、甲基汞的降解、Hg(0)的氧化、Hg(II)的还原等反应，如何在这一复杂的过程中将汞的化学甲基化行为区分出来，亦是研究的难点所在。

目前，汞的化学甲基化与活化研究虽然已取得了一些进展，但仍存在很多局限，要真正揭开汞的化学甲基化与活化的谜团，尚有许多基础工作需要开展：①汞化学烷基化反应机理研究：目前，针对小分子有机物对汞的化学甲基化，人们提出了自由基途径与非自由基途径两种反应机理。汞的化学甲基化过程经由何种途径，或者两种途径共存？这一问题仍有待进一步研究。②新的甲基化供体的发现：目前对于汞的化学甲基化的供体研究还主要局限于小分子有机酸与腐殖酸，一些自然环境中广泛存在的可能的新甲基化供体的研究十分必要。③实际环境中汞的化学甲基化研究：目前，汞的化学甲基化研究仍多局限于实验室模拟，现场研究的报道较少。而要真正阐明汞的化学甲基化在汞的全球循环中的作用，现场研究的数据更为重要。建立高效、准确、灵敏的测量多种环境介质（水、大气、土壤）中痕量汞形态的方法是这一研究的前提。在这一研究中，同位素示踪技术与汞同位素分馏现象的利用将发挥十分重要的作用。④汞的光化学甲基化：光在汞的形态转化中起着十分重要的作用，光辐射在汞的化学甲基化过程中也扮演着十分重要的角色。一方面，光照可促进甲基汞的生成，另一方面光照可导致甲基汞的光降解，并引发 Hg(II)的光还原等反应。进一步研究光照在汞的化学甲基化中的作用十分必要。⑤水库的汞活化问题：目前，水库的汞活化问题是汞研究的热点之一。通常认为，汞的活化主要是由生物因素导致的：水库蓄水引起土壤中汞与腐殖质的流失，导致水体中汞与腐殖质含量的增加；而腐殖质含量增加导致微生物种群、活性增加，增强了汞的生物甲基化，致使水体、生物体中甲基汞浓度增加。汞的光化学为我们提供了一条新的研究思路：首先，水体中腐殖质含量增加导致水表面的透光性下降，抑制了甲基汞的降解；其次，大量的腐殖质作为甲基化供体在光照下产生甲基汞，增加了甲基汞的生成量。这两方面的因素导致水体、生物体中甲基汞含量的增加。

参 考 文 献

[1] Jiang G B, Shi J B, Feng X B. Mercury pollution in China [J]. Environmental Science & Technology, 2006, 40: 3672～3678

[2] Sun L, Yin X, Liu X, et al. A 2000-year record of mercury and ancient civilizations in seal hairs from King George Island, West Antarctica [J]. Science of The Total Environment, 2006, 368: 236～247

[3] Renner R. Mercury woes appear to grow [J]. Environmental Science & Technology, 2004, 38: 144A

[4] Jensen S, Jernelov A. Biological methylation of mercury in aquatic organisms [J]. Nature, 1969, 223: 753～754

[5] 喜田村正次等. 汞 [M]. 侯召棠译. 北京：原子能出版社，1988

[6] Lean D R S, Siciliano S D. Production of methymercury by solar radiation [J]. Journal de

Physique IV，2003，107：743～747

[7] Siciliano S D，O'Driscoll N J，Tordon R，et al. Abiotic production of methylmercury by solar radiation [J]. Environmental Science & Technology，2005，39：1071～1077

撰稿人：阴永光　江桂斌

中国科学院生态环境研究中心，gbjiang@rcees.ac.cn

手性化学污染物的环境行为

Chiral Chemical Pollutants in Environment

手性（chirality）是宇宙间的普遍特征。手性分子结构中通常含有手性中心（又称不对称中心）。分子中的碳、磷或氮等原子与4个不同的基团（或原子、电子对）相连或分子结构由于立体因素而引起不对称，其本身结构不能与其镜像重合，当平面偏振光通过这种分子时会发生偏转，所以这种物质又称光学活性物质。这种由分子的不对称引起的异构现象类似左手是右手的镜像一样，所形成的异构体称为对映异构体（enantiomer，图1）。

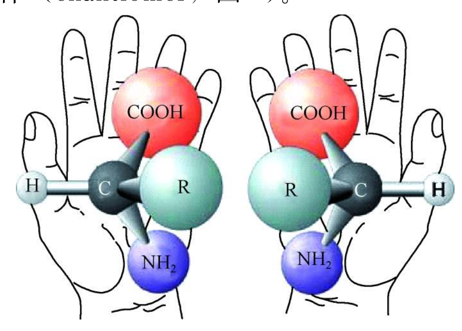


图1　左右手镜面对称

研究发现手性物质进入生态环境被生物摄取后，其各个对映体在生物体内的代谢、毒性会存在很大差异。近年来，Kohler等通过研究提出“手性污染物的环境归宿应考虑化学结构的立体选择性”[1]。Lewis等研究认为：土壤环境的变化影响手性污染物的对映体选择性降解[2]。我们研究指出：手性农药的环境安全要考虑对映体选择性[3]。环境中存在的手性化合物包括苯氧酸类除草剂、有机磷杀虫剂、除虫菊酯类杀虫剂、多氯联苯、邻苯二甲酸盐、氟里昂替代品和DDT衍生物等已受到人们的普遍关注，它们潜在的生物效应和致癌性、致突变性和致内分泌紊乱性等毒性大都具有对映体选择性。

尽管预知不同对映体可能具有完全不同的生物活性，但由于受到技术的限制，目前生产和使用的大部分手性化学物质仍为外消旋体[4,5]。在研究手性污染物的环境行为及生态效应时，一直以来大量的环境研究都把外消旋体污染物视为单一化合物。几乎所有的环境法规也把手性化合物当成单一化合物，这种法规的科学性将会远远低于其期望值[6]。

目前，这一领域中研究最多的环境样品是残留的有机氯化合物，包括 α-HCH、chlordane 和 *o*，*p*′-DDT 等毒性高、残留长、迁移范围广、在大多数国家已停止使用的老手性农药。由于这类农药的大量使用和生物累积效应，它们在生态系统食物链各个营养级中普遍存在，在生物组织内高度富集且均为可疑致癌物。天然水体、土壤和污泥等介质中微生物的选择性降解是环境样品中手性污染物的主要降解途径。通过调查它们在环境中残留物的对映体比率 ER 值（enantiomeric ratio，即右旋和左旋对映异构体的比值）可以来了解这些农药在长期作用和长程转移过程中是否存在对映体选择性。

迄今为止还没有研究发现非生物过程中（如光降解、水解等）存在对映体选择性，一般认为只有生物降解过程能够影响手性化合物的对映体组成，测定手性污染物的 ER 值可以区分微生物降解过程和非酶促过程。因此手性化合物有望成为环境示踪物，用以研究有机污染物在环境中的迁移途径及归宿，还可以作为弄清化学品毒理机制的工具[7]。

研究表明空气、水、土壤和生物体中都会发生不同程度的手性富集：第一，非生物环境的大气中的对映体分数 EF 值（enantiomeric fraction，即某对映异构体与各对映异构体之和的比值）接近 0.5；第二，水相中的 EF 偏离程度非常微小；第三，土壤中 EF 值偏离程度最高。EF 值偏离程度的顺序依次为：空气＜水＜土壤。而在生物体的特定器官，如肝脏、肾脏、脑组织和脊髓中污染物的手性富集程度就非常之高，趋势表现为：低营养级生物＜高营养级生物＜肝脏/肾＜脑组织（图 2）。这是生物体或它的器官内立体选择降解/代谢、配位作用、吸收和排泄等过程的综合结果，但整个过程的分子机制还不太清楚[8]。

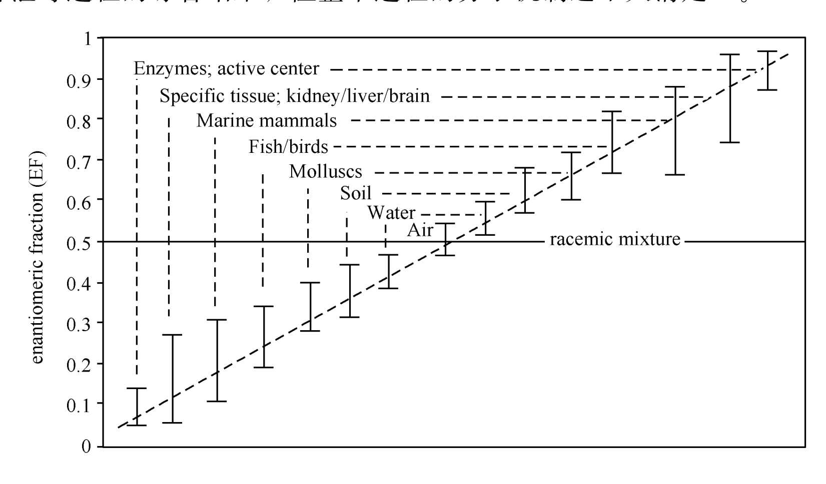


图 2　环境中手性化合物的 EF 值的偏离遵循原则

目前手性污染物的对映体选择性毒性的研究还非常少。大多数手性农药具有

致癌作用和其他毒性，它们可能破坏某个特定的身体器官比如肝脏、肾和骨髓等，而且还会改变酶的活性。此外，对映体选择性可能极大地影响手性农药在非靶标环境中的生态毒理效应。由于对映体的选择性生物降解，特定的对映体可在地面水生生态系统这样的非靶标环境中得到富集。通过非手性分析得到的农药浓度所指示的可能与实际的生态毒理学效应并不相符。而且从经济和效率的目的出发，即使使用纯的对映体农药也不一定能产生预期的环境效益。因此在研究时必须弄清它们对非靶标生物毒性以及在敏感生态系统中生物降解或生物累积过程中的对映体选择性。如果某个异构体对环境以及人体健康构成威胁，即使它具有很好的生物活性也不能使用；而对于那些不具生物活性的异构体，就算它没有造成任何风险，从经济和环境保护的角度出发也不能使用。目前，科学家在此领域的研究已经取得了不少可喜的成绩，但是由于受到手性分离、制备技术以及政策等的限制，还有待开展更为深入的研究工作。

作为一个新兴前沿的课题，手性化学污染物的环境行为将会继续受到科学家们的密切关注。随着人类对环境污染物认识的不断深入，在对映体水平上研究手性污染物是科学发展到今天的必然，同时它也将促进环境科学向更微观方向纵深发展。

参考文献

[1] Kohler H P，Nickel K，Zipper C. Effect of chirality on the microbial degradation and the environmental fate of chiral pollutants//Schink B. advances in microbial ecology. New York：Kluwer，2000

[2] Lewis D L，Garrison A W，Wommack K E. Influence of environmental changes on degradation of chiral pollutants in soils [J]. Nature，1999，401：898～901

[3] Liu W P，Gan J Y，Shneak D，July W A. Enantioselectivity in environmental safety of current chiral insecticides [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA，2005，102：701～706

[4] Williams A. Opportunities for chiral chemicals [J]. Pestic. Sci.，1996，46：3～9

[5] Harner T，Wiberg K，Norstrom R. Enantiomer fractions are preferred to enantiomer ratios for describing chiral signatures in environmental analysis [J]. Environ. Sci. Technol.，2000，4：218～220

[6] Armstrong D W，Reid G L，Hilton M L. Relevance of enantiomeric separations in environmental science [J]. Environ. Pollut.，1993，79：51～56

[7] Renner R. Chiral compounds show promise as environmental tracers [J]. Environ. Sci. Technol.，1996，30：16A

[8] Hegeman W，Laane R. Enantiomeric enrichment of chiral pesticides in the environment [J]. Rev. Environ. Contam. Toxicol.，2002，173：85～116

撰稿人：刘维屏　马　云

浙江工业大学生物与环境学院，wliu@zjut.edu.cn

持久性有机污染物的大气长距离传输：冷捕集效应

Atmospheric Long-Range Transport of Persistent Organic Pollutants：Cold-Trapping Effects

由于扩散、稀释、降解等过程的作用，环境中污染物的浓度水平一般是随着离开污染源的距离的增加而逐渐降低。但是在某些情况下，事情会颠倒过来，远离源区的污染物浓度反比近处的高。例如在北半球的海水中的六六六（α-HCH）[1]，植被中的六氯苯（HCB）[2]，随着纬度增加（逐渐远离北半球中低纬度的源区而接近北极）其浓度反而升高。研究这种反常规的现象有利于我们深化对有关环境过程的认识，理解持久性有机污染物（POPs）在全球的传输和分布，有利于我们正确地评估特定污染物的暴露水平和富集。

这种现象主要发生于半挥发性 POPs。一开始人们形象地把这种温度差异所驱动的现象称之为“冷凝结效应”（cold condensation）。但严格地说，在寒冷的高纬度地区这些有机污染物并没有真正凝结起来；只不过是它们在大气和地球表面介质之间的相平衡偏离了大气而趋向于凝聚态介质；如此看来，不如称之为“冷捕集效应”（cold trapping）更恰当[3]。基于前期研究的发现，人们把沿纬度升高污染物浓度增加的现象称为“极地冷捕集”（polar cold trapping）；把沿海拔升高污染物浓度增加的现象称为“山地冷捕集”（mountain cold trapping）；两者均系温度变化所驱动，这两种冷捕集的机制有什么异同呢？

多氯联苯（PCBs）是由 209 种同系物组成的一大类持久性有机污染物，其物理化学性质随着分子中氯原子个数的增加（从 1 到 10）体现出规律性的变化。PCBs 在 20 世纪 70 年代已经禁用，但是长期以来在环境中持久存在。PCBs 可作为一套理想的分子探针来研究 POPs 长距离传输和迁移转化。前期研究发现在大气传输过程中 PCBs 的组成发生规律性的变化，即分馏效应。在向北极传输的迢迢路程中发生的分馏被称为纬度分馏或全球分馏，导致低氯 PCBs 在高纬度样品中富集。PCBs 向北极地区的大气长距离传输是通过反复多次的沉降和挥发的循环实现的，又称为蚂蚱跳（grass-hopping）的机制。只有在大气和地球表面介质（土壤、植被、水体等）之间能够顺利交换的有机化合物才有这种能力，例如低氯 PCBs。另一方面，“山地冷捕集”效应是一个比较快的、湿沉降驱动的过程，POPs 在气相和大气中的颗粒物、雨滴、雪花、云滴、雾滴之间的分配和交换更具重要性[3]。海拔分馏导致高氯 PCBs 在高海拔样品中富集。虽然“山地冷捕

集”和“极地冷捕集”有不同的表现，但是在实质上，两者是兼容一致的。小尺度的“山地冷捕集”效应富集、滞留了高氯 PCBs，那么，很自然就导致了大尺度的“极地冷捕集”效应最后富集的是低氯 PCBs 了。有关的模型计算已经可以定量地重现现场实验观测的 PCBs 的结果[3,4]（图 1）。

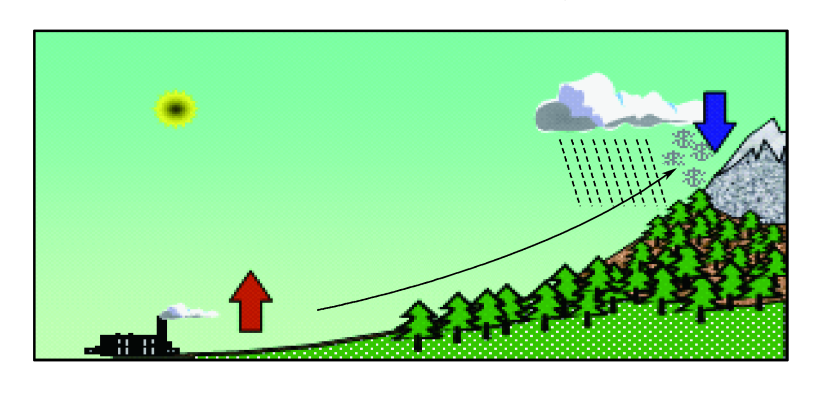


图 1　较低的温度、更有效的雨、雪清除和大气传输过程导致半挥发性有机物在温带山区的富集[3]

大尺度的“极地冷捕集”效应导致的 POPs 的化学组成的改变堪称“全球分馏”。“山地冷捕集”效应的实验观测一般可以局限于一个不大于 100 km 的山地区域，具有相对稳定的“源区-受体”关系[5,6]。“冷捕集效应”所涉及的环境介质多、环境过程多、影响因素多，成为 POPs 长距离大气传输研究领域的一个热点和难点。研究“山地冷捕集”效应需要采用综合和集约的技术路线，以避免“瞎子摸象，各执一词”的偏颇。虽然是研究大气传输现象，却不能孤立地考虑大气介质，要综合考虑与大气发生分配和交换的其他凝聚态环境介质如大气颗粒物、土壤、水体、植被等。大气传输是 POPs 全球传输和循环的重要环节，涉及许多环境过程如气相进入凝聚相的湿沉降过程（降雨、降雪、大雾），从凝聚相返回大气的热蒸发过程。POPs 在几个环境介质中分配和循环所涉及的重要参数如土壤中有机质的含量及其对 POPs 的滞留能力（retention）和抗淋溶的作用；典型 POPs 自身物理化学性质集中表现为 K_{oa}（辛醇/大气分配系数）、K_{wa}（水/大气分配系数）、K_{ow}（辛醇/水分配系数）及其对 POPs 相分配的影响。

进一步的研究工作需要考虑：如何应对边远山地的严酷自然环境，克服无电力供应、无人力值守的实际困难，开发新的各类环境样品的被动和主动采样的技术和专用设备，获取以前无法得到的有代表性的样品？如何获得准确可靠的典型 POPs 浓度水平和时空分布的基础数据，进而分析和表征各个环境过程的重要性和基本特征？如何通过提高 POPs 实测数据的空间分布和时间分布的分辨率来获取更多、更充分的信息？如何进行“山地冷捕集”效应的模型研究，全面考虑各

种环境介质、各种环境过程、各个重要因素？如何通过不同纬度，不同地理区域，不同“源-受体”关系的“山地冷捕集”的现场数据来综合、归纳出“山地冷捕集”效应的具有普遍意义的环境过程组合和机理？

中国有辽阔的国土，有丰富的山地资源，开展冷捕集效应研究具有地域优势。“极地冷捕集”和“山地冷捕集”效应的研究为今后的POPs长距离大气传输深入工作展现了广阔的空间和前景。“冷捕集”效应对山区饮用水和农田灌溉水的水质的影响、对地区生态环境质量和生物多样性的影响，“冷捕集”效应在全球气候变化的大背景下所表现出的新的特征和影响，都是值得关注的重要课题和研究方向。

参 考 文 献

[1] Iwata H, Tanabe S, Sakai N, et al. Distribution of persistent organochlorines in the oceanic air and surface seawater and the role of ocean on their global transport and fate [J]. Environ. Sci. Technol., 1993, 27: 1080～1098

[2] Calamari D, Bacci E, Focardi S, et al. M. Role of plant biomass in the global environmental partitioning of chlorinated hydrocarbons [J]. Environ. Sci. Technol., 1991, 25: 1489～1495

[3] Daly G L, Wania F. Organic contaminants in mountains [J]. Environ. Sci. Technol., 2005, 39: 385～398

[4] Wania F, Su Y. Quantifying the global fractionation of polychlorinated biphenyls [J]. Ambio., 2004, 33: 161～168

[5] Blais J M, Schindler D W, Muir D C G, et al. Accumulation of persistent organochlorine compounds in mountains of western Canada [J]. Nature, 1998, 395: 585～588

[6] Ribes A, Grimalt J O, Torres Garcia C J, et al. Temperature and organic matter dependence of the distribution of organochlorine compounds in mountain soils from the subtropical Atlantic (Teide, Tenerife Island) [J]. Environ. Sci. Technol., 2002, 36: 1879～1895

撰稿人：刘咸德

中国环境科学研究院，xiande.liu@gmail.com

持久性有机污染物的生物富集与生物放大预测模型研究

Bioaccumulation and Biomagnification Model for Persistent Organic Pollutants

生物富集作用又叫生物浓缩，是指生物体通过对环境中某些元素或难以分解的化合物的积累，使这些物质在生物体内的浓度超过环境中浓度的现象。生物体吸收环境中物质的情况有三种：一种是藻类植物、原生动物和多种微生物等，它们主要靠体表直接吸收；另一种是高等植物，它们主要靠根系吸收；再一种是大多数动物，它们主要靠吞食进行吸收。在上述三种情况中，前两种属于直接从环境中摄取，后一种则需要通过食物链进行摄取。环境中的各种物质进入生物体后，立即参加到新陈代谢的各项活动中。其中，一部分生命必需的物质参加到生物体的组成中，多余的以及非生命必需的物质则很快地分解掉并且排出体外，只有少数不容易分解的物质（如 DDT）长期残留在生物体内。生物富集作用的研究，在阐明物质在生态系统内的迁移和转化规律、评价和预测污染物进入生物体后可能造成的危害，以及利用生物体对环境进行监测和净化等方面，具有重要的意义。

生物放大是指在同一个食物链上，高位营养级生物体内来自环境的某些元素或难以分解的化合物的浓度，高于低位营养级生物的现象。生物放大一词是专指具有食物链关系的生物来说的，如果生物之间不存在食物链关系，则用生物浓缩或生物积累来解释。20 世纪 70 年代初期，不少科学家在研究农药和重金属的浓度在食物链上逐级增大时，多将这种现象称为生物浓缩或生物积累。直到 1973 年起，科学家们才开始用生物放大一词，并将生物富集、生物积累和生物放大三者的概念区分开来。研究生物放大，特别是研究各种食物链对哪些污染物具有生物放大的潜力，对于确定环境中污染物的安全浓度等，具有重要的意义。

持久性有机污染物是指可以在环境里长期存留、在全球广泛分布、并可通过食物链蓄积和逐级传递在有机体的脂肪组织聚积、最终对生物体、人体产生不利影响的有机污染物质。生物富集与生物放大是持久性有机污染物的重要特性之一。了解某一化合物是否存在生物富集与生物放大作用，富集放大到何种程度对于制定相应的管理对策具有重要意义。目前，关于具体到某一种或某一类化合物，在某些特定的生物体中的生物富集作用如鱼、无脊椎动物与沉积物和水间的富集、植物与土壤间的生物富集都存在大量文献报道[1~3]。某一特定食物链中污

染物的食物链传递过程，特别是水生食物链传递过程也有不断增加的文献报道[4,5]。这些研究对于了解污染物的安全性、化学物品的有效管理无疑是必要的。但仅限于此显然是不够的。由于人类合成的化学物质种类繁多，因此在化合物被利用之前就能对这类化合物的生物富集与生物放大作用进行有效的预测显然更经济，在管理上也更有效率。利用模型来定量化地描述有机污染物的生物富集与生物放大过程，是有机污染物生物富集与生物放大研究的一个重要方向，也是有效预测化合物安全性的一个重要手段。这方面的研究已有相当的基础。Thomann 等[6]首次提出水生食物链中有机污染物的生物富集模型，该模型将污染物在水中吸收效率、排泄速度及消化吸收效率当作化合物的辛醇/水分配系数的函数。由该模型得污染物的生物富集在 $\lg K_{ow}$ 5～7 达到一个较高的平台，大于 7 后，出现下降。Gobas 等[7]提出肠道消化吸收是造成有机化合物生物放大的主要原因。根据该模型，污染物的 $\lg K_{ow}>6$ 时，消化吸收过程会造成食物中污染物逸度比食物原始时的逸度大，从而造成生物放大。Campfens 等[8]建立了一个包含水、沉积物及各种水生生物食物网的多氯联苯（PCBs）生物累积模型。这些模型主要针对水生食物链，而相关陆生食物链的生物富集与生物放大研究则相对较少。Kelly 等[9]建立了一个包含有植物-草食动物-肉食动物食物链的生物累积模型，该模型指出，即使是 $\lg K_{ow}$ 较小的污染物（<5），如果存在较大的 K_{oa}（$>10^5$），仍能在陆生动物上造成强的生物累积和放大。

这些模型研究的进展，使建立一个包括各种环境介质及各种捕食关系的生物网中有机污染物的食物链传递过程的模拟成为可能。Sharpe 等[10]最近提出了建立包括大气、水、土壤、沉积物、植物、水生、陆生及鸟类在内的食物网的生物累积模型的框架结构（图 1）。该框架结构主要利用化学逸度的概念，建立生物体通过食物吸收及与环境介质之间的污染物交换通量的化学质量平衡来阐明一个化合物如何通过大气、水体、土壤、沉积物及生物链之间的传递到达指定生物体。但目前关于这个模型只是一个概念化的框架，模型的具体细化还未见报道。建立此模型涉及有机污染物在环境介质及生物体中众多过程，其中相当多的参数需要确定。如污染物在各环境介质中的化学逸度与交换速度、生物与环境介质中污染物的交换过程、生物从食物中吸收、排泄污染物的速率、生物的代谢过程等，几乎涉及污染物化学研究的方方面面。其中的难点在于确定污染物在不同介质之间转移的具体机制及控制因素，比如对于生物体，一般倾向于生物体内的脂质组织是疏水性化合物分配的主要场所，但对于植物，则这样的假设显然不能成立，像木质素、角质层这样的聚合物也可能起着主要作用。目前，对水生系统的研究已经积累了相当多的案例，但对已经进行了生物累积测定的陆生动物和植物的具体有机组成还很少报道，因此平衡系数和化学活度或逸度的估算就不可能。此外，众多的界面过程都是基于平衡状态下的假定，对于不平衡过程怎样进行评

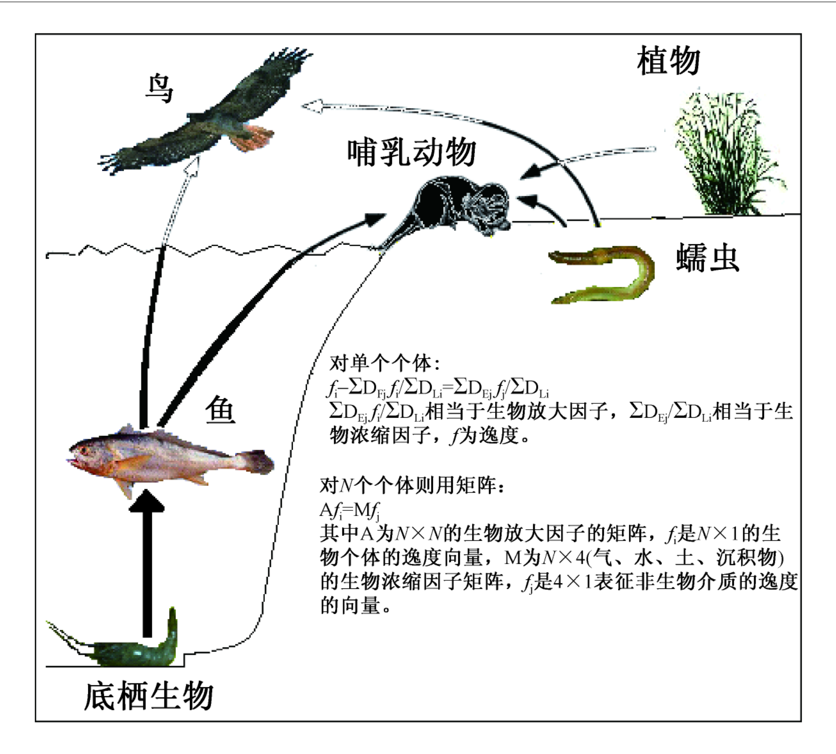


图 1　包含水、土、气、沉积物、水生陆生生物、植物的食物网图

估也是一个难点。因此这个模型的建立对于促进对有机污染物在环境及生物体内的迁移、转化过程的了解具有重要意义，也是有机污染物生物富集与放大研究的重要科学问题。

参 考 文 献

[1] Houde M，Muir D C G，Tomy G T，et al. Bioaccumulation and trophic magnification of short-and medium-chain chlorinated paraffins in food webs from Lake Ontario and Lake Michigan. Environ Sci & Technol，2008，42：3893～3899

[2] Tomy G T，Pleskach K，Oswald T，et al. Enantioselective bioaccumulation of hexabromocyclododecane and congener-specific accumulation of brominated diphenyl ethers in an eastern Canadian Arctic marine food web. Environ Sci & Technol，2008，42：3634～3639

[3] Green I D，Tibbett M. Differential uptake，partitioning and transfer of Cd and Zn in the soil-pea plant-aphid system. Environ Sci & Technol，2008，42：450～455

[4] Kelly B C，Ikonomou M G，Blair J D，et al. Bioaccumulation behaviour of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in a Canadian Arctic marine food web. Sci Total Environ 2008，401：60～72

[5] Voorspoels S，Covaci A，Jaspers V L B，et al. Biomagnification of PBDEs in three small

terrestrial food chains. Environ Sci & Technol, 2007, 41: 411～416

[6] Thomann R V. Bioaccumulation model of organic chemical distribution in aquatic food chains. Environ Sci & Technol, 1989, 23: 699～707

[7] Gobas F A P C, Zhang X, Wells R. Gastrolintestinal magnification: the mechanism of bioganification and food chain accumulation of organic chemicals. Environ Sci & Technol, 1993, 27: 2855～2863

[8] Campfens J, Mackay D. Fugacity-based model of PCB bioaccumulation in complex aquatic food webs. Environ Sci & Technol, 1997, 31: 577～583

[9] Kelly BC, Ikonomou MG, Blair JD, et al. Food web-specific biomagnifications of persistent organic pollutants. Science, 2007, 317: 236～239

[10] Sharpe S, Mackay D. A framework for evaluating bioaccumulation in food webs. Environ Sci & Technol, 2000, 34: 2373～2379

撰稿人：麦碧娴

中国科学院广州地球化学研究所，nancymai@gig.ac.cn

微囊藻毒素分子结构中 Adda 侧链肽键的水解

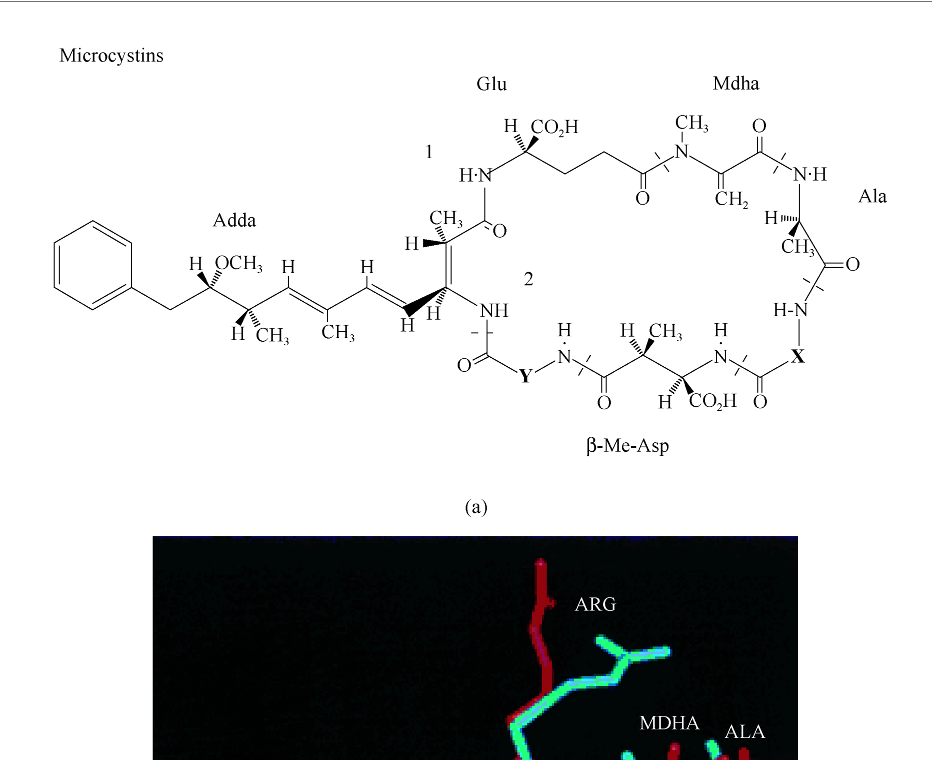
Hydrolysis of Peptide Bonds Associated with Adda Side Chain in Microcystins

谈及蓝藻毒素，大家很容易回想起 1996 年发生在巴西的血液透析事件。该事件中，由于医院使用的血液透析水被一类名为微囊藻毒素（microcystins，MCs）的蓝藻代谢产物污染，造成至少 55 人发生肝功能衰竭症状，最终导致死亡[1]。在我国富营养化淡水水体中，蓝藻水华污染造成的最主要危害之一就是产生和释放以微囊藻毒素为主要类型的蓝藻毒素。

MCs 是一类环状七肽化合物（分子结构如图 1 所示）。其中，环肽结构中含有 X 和 Y 两个可变的氨基酸基团。X 和 Y 的不同氨基酸组合可以形成相应的 MC 异构体，如在 LR 型中，X 和 Y 分别代表亮氨酸和精氨酸，此外，还有 RR、YR 等其他多种类型藻毒素。在已知的 70 多种 MC 的异构体中，以 MC-LR 的生理毒性最强（是目前已知毒性仅次于二　英的剧毒化合物）。MCs 结构中所含共轭二烯型 β 氨基酸，Adda（3 氨基-9-甲氧基-2，6，8-三甲基-10-苯基-4，6-二烯酸）是表达该类毒素生理活性的最主要特征结构，分别通过形成 1，2 两个肽键与其他氨基酸缩合成环。除 MCs 外，还有一类名为节球藻毒素（nodularin）的环状五肽也具有 Adda 结构。

MCs 和 nodularin 两类肝毒素主要通过生物体的胆汁酸传输系统在生物体内运输并在肝脏、肾脏及消化道组织中累积，然后通过共价键与蛋白磷酸酶结合。这种结合将直接抑制蛋白磷酸酶 1 和 2A 的活性，阻断蛋白磷酸化过程，最终导致肝脏等器官的纤维化，促发肿瘤形成。研究表明，当 MCs 特征结构 Adda 结合不等数量的氨基酸形成不同长度的肽键后，就会对蛋白磷酸酶 1 和 2A 表现出不同程度的抑制作用，即不同的毒性效应[2]。即使 Adda 只和一个氨基酸结合形成肽键后，也会对蛋白磷酸酶起到一定的抑制作用。但未形成肽键的 Adda 经生物检测，未表现出明显毒性效应[3]。因此，Adda 结构对这两类肝毒素的毒性行为起到至关重要的作用。

为了消除该毒素对人类及生物体的威胁和潜在的危害，近二十年来很多研究致力于寻找有效降解该类毒素途径，即通过破坏 Adda 或 Adda 与氨基酸形成的肽键（水解反应）结构来实现脱毒。但由于这两类肝毒素分别具有七环或五环的环状结构，物理及化学性质十分稳定。早期的研究显示：40℃温度下，MCs 在



(a)

(b)

图 1　微囊藻毒素的分子结构

（a）平面结构；（b）空间立体结构，其中红色结构代表水溶液中游离态的微囊藻毒素分子，蓝色为结晶态结构

pH 1 强酸性溶液中的半衰期长达三周以上，即使在 300℃高温下也无法使肽键发生水解。要降解该毒素必须在非常苛刻的条件下，如在 6mol/L 的盐酸和三氟乙酸中并且加热至沸腾[4]，显然，这种极端条件很难应用于饮用水处理工艺。也有一些研究避开了 Adda 肽键的水解，而试图通过破坏 Adda 侧链的共轭双键达到降解毒素的目的。实际上，这些研究也采用了非常苛刻的处理条件，如利用高浓度的强氧化剂高锰酸钾、重铬酸钾、臭氧等将 Adda 氧化成 MMPB（2-甲基-3-

甲氧基-4-苯基丁酸)，但该过程可能形成许多新的氧化产物，包括失去Adda侧链的环肽。这些新的降解产物是否构成潜在的危害，有待于通过毒理学研究进一步验证。与此相比，实现Adda肽键水解，将更为安全可靠。

如何实现Adda肽键的水解呢？虽然目前在化学水解方法研究方面进展缓慢，但近年来在生物酶催化水解方面取得一些突破性成果。科学家们先后从天然水体中分离出一些鞘氨醇单胞菌属的菌株，能够降解微囊藻毒素LR[5]。通过对降解产物的逐步跟踪研究发现，微囊藻毒素在细菌的作用下，2号位与精氨酸相连的肽键首先发生水解，环状结构打开后，形成线型微囊藻毒素分子，随后肽链进一步水解，形成长度不一的降解产物。通过研究可降解MCs细菌的酶系统，发现这类具有降解毒素能力的生物体内至少存在三种与微囊藻毒素肽键水解相关的金属酶[6]，但对于这些酶催化水解反应的机理及最终能否彻底降解MCs并完成与Adda相连1号肽键的水解，仍需要开展大量工作进行深入研究。此外，一些研究将上述细菌应用于nodularin的肽键水解，与该细菌水解微囊藻毒素中肽键相比，并未获得预期效果。最新研究显示，Meiries通过化学合成的方法获得了具有生物活性的Adda，这将为今后开展MCs和nodularin的肽键水解及水解产物的毒性等相关研究提供难得的实验材料[7]。理论上，受Adda侧链的诱导作用，与Adda相连的2号肽键应该至少受到一些影响，这应成为我们研究环肽水解的主要突破口之一。除了目前正在研究的生物催化水解技术，今后我们还应在化学催化水解Adda肽键领域深入开展工作。随着化学催化剂研究的快速发展，也许在不久的将来我们可以在该领域取得一些突破性进展。

我国许多淡水水体富营养化及蓝藻水华污染问题日趋严重，但现有的污染治理和生态修复等技术和措施难以在短期内实现水质的根本性好转。因此，如何有效去除水体中的MCs，以保障我国饮用水安全是当前急需解决的难题之一。作为MCs等肝毒素毒性表现的特征基团，微囊藻毒素中Adda肽键水解，将从根本上解决MCs的脱毒技术难题。这将对今后发展蓝藻毒素污染的治理技术及开发藻毒素中毒的相关治疗药物起到决定性作用。

参考文献

[1] Jochimsen E M, Carmichael W W, An J S, et al. Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in Brazil [J]. The New England Journal of Medicine, 1998, 338: 873～878

[2] Holmes C F B, Boland M P. Inhibitors of protein phosphatase-1 and -2A; two of the major serine/threonine protein phosphatases involved in cellular regulation [J]. Current Opinion in Structural Biology, 1993, 3: 934～943

[3] Imanishi S, Kato H, Mizuno M, et al. Bacterial degradation of microcystins and nodularin [J]. Chemical Research in Toxicology, 2005, 18: 591 ～598

[4] Harada K I. Chemistry and detection of microcystins [M] // Watanabe M F, Harada K I, Carmichael W W, et al. Toxic Microcystis. Boca Raton: CRC Press, 1996: 103～148

[5] Park H D, Sasaki Y, Maruyama T, et al. Degradation of the cyanobacterial hepatotoxin microcystin by a new bacterium isolated from a hypertrophic lake [J]. Environmental Toxicology, 2001, 16: 337～343

[6] Bourne D G, Riddles P, Jones G J, et al. Characterisation of a gene cluster involved in bacterial degradation of the cyanobacterial toxin microcystin LR [J]. Environmental Toxicology, 2001, 16: 523～534

[7] Meiries S, Marquez R. Convergent synthesis of (2*R*, 3*R*, 8*R*, 9*R*)-*N*-Boc ADDA [J]. Journal of Organic Chemistry, 2008, 73: 5015～5021

撰稿人：陈　伟　宋立荣

中国科学院水生生物研究所，lrsong@ihb.ac.cn

化学污染物的生物有效性

Bioavailability of Chemical Pollutants

长期以来，有关化学污染物的环境风险评价都是基于污染物的总浓度而进行的。人们花费了大量的人力和物力来提高各种化学分析方法的回收率与灵敏度，以准确测定环境介质中污染物的总浓度，却忽视了这些方法与生物体吸收污染物这一过程的相关性，用这些方法所测定的污染物的总浓度往往过高地估计了污染物的环境风险。研究表明，将 DDT 等持久性有机污染物（persistent organic pollutants，POPs）加入土壤后，其对暴露生物的毒性随着老化时间的增加而显著降低，但用化学方法测定得到的土壤中 DDT［4,4′-(2,2,2-trichloroethane-1,1-diyl)bis(chlorobenzene)］含量仍在加入量的 90%以上；同样，用微生物修复污染土壤中的多环芳烃（polycyclic aromatic hydrocarbons，PAHs）时，无论采取什么措施也无法将土壤中的 PAHs 完全降解，土壤中总会有一部分 PAHs 残留。因此，环境中的污染物还存在一个“生物有效性（bioavailability)”的问题[1]。科学地评价污染物的生物有效性，可以避免过高或过低估计环境风险，降低污染场地的修复成本，对正确评价污染物的环境风险具有十分重要的意义。

有关环境污染物的生物有效性，目前还没有统一的定义。从医学毒理学角度而言，生物有效性是指化学物穿过生物膜而进入细胞的可能性。但从环境科学家的角度而言，生物有效性代表了化学物质被生物吸收的程度和可能的毒性，即环境中化学污染物的一部分可能与环境介质（如土壤中的有机质及水中的溶解态有机质）结合而不能被生物吸收，因而没有生物有效性。

如何描述化学污染物的生物有效性，一直是环境科学的难题。近二十多年来，人们对化学污染物的生物有效性进行了大量研究，但至今还无法回答“在某一特定条件下，环境污染物中有多少是有生物有效性的”这样一个基本问题。以土壤/沉积物中疏水性有机污染物的生物有效性为例，有学者认为间隙水中污染物的浓度高估了污染物的生物有效性，因为其中一部分会与溶解态有机质结合而没有生物有效性[2]；而另外一些科学家则认为间隙水中污染物的浓度低估了污染物的生物有效性，因为该浓度未包括可以从土壤/沉积物中释放出来而被生物吸收的那部分污染物，即所谓生物可及（bioaccessible）的污染物[3]。为此，有科学家建议将生物有效性区分为两个概念，即所谓的“现成的”生物有效性（bioavailability）和生物可及性（bioaccessibility)，后者既包括前者又包括经过

解吸后可以变为生物有效的那些污染物[4]。但是，在实际情况下如何区分和测定生物有效性和生物可及性依然是十分困难的。最近，Mayer 等[5]引入化学活度（chemical activity）的概念来描述生物有效性。他们认为，目前人们之所以在生物有效性的含义和定义上无法取得共识，其原因在于研究者混淆了两个根本不同的参数：可及性（accessibility）和化学活度（chemical activity）。可及性描述的是已经和在某些条件下可能具有生物有效性（如生物降解和生物吸收）的污染物，它是一个带有人为因素的度量标准，可以通过温和萃取或者耗尽性采样的方法测定；而化学活度量化的是自发的物理化学过程的能量如扩散、吸附和分配等，是可以准确定义和通过平衡采样技术来测定的。化学活度跟逸度（fugacity）和自由溶解态浓度（freely dissolved concentration）一样，所度量的是环境中污染物的能量状态，而非可被生物吸收的污染物分子储备库。无论是离体实验还是活体暴露实验，都证明化合物的自由溶解态浓度能够比总浓度更为准确地评价污染物的生物有效性（见图 1）。

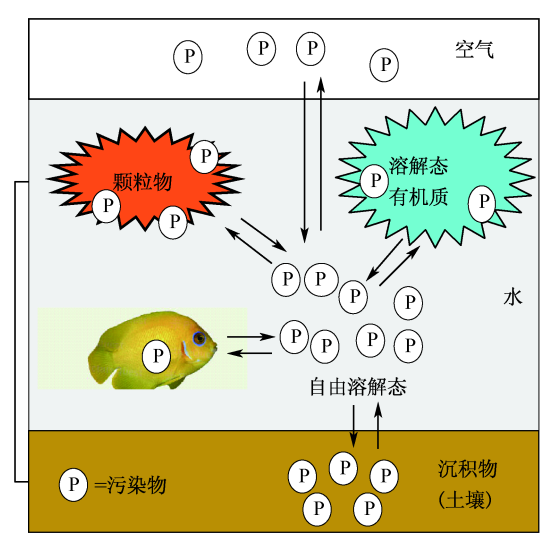


图 1　环境中污染物的结合形态与生物有效性示意图

如何预测化学污染物的生物有效性，同样是十分困难的。多年来，环境科学工作者大都基于平衡原理来评价和预测污染物的生物有效性：一般用平衡分配模型来预测和评价 POPs 的生物有效性[6]，以生物配体模型（BLM）[7]和自由离子活度模型（FIAM）[8]评价金属离子的生物有效性。但是，一些新的研究结果对这些模型的正确性提出了挑战。最近的研究表明，生物有效性包括多个阶段动态过程：第一个阶段是由物理化学驱动的吸附、解吸和扩散等过程（化学有效性），受控于化学污染物和环境介质的性质如疏水性、水溶性、电离常数、pH、黏土和有机质含

量；第二阶段是生理驱动的吸收过程（生物有效性），由物种的一些特定性质如解剖学、比表面积、觅食方式和生活习性等决定；第三阶段是内部分配过程（毒理学有效性），受控于特定生物体的参数如代谢、去毒、排泄和存储容量等因素决定。可见，用现有的这些简单的模型难以准确地预测环境污染物的生物有效性。

未来的相关研究方向，可能主要包括：①发展定量表示生物有效性的方法，统一生物有效性的定义；②发展简便快速测定生物有效性的方法和技术[9]；③建立能够科学预测环境中污染物的生物有效性的模型；④研究污染物的环境过程与生物有效性的关系；⑤ 研究环境中的人工和天然材料（如溶解态有机质）影响化学污染物的生物有效性的机制。

参考文献

[1] Alexander M. Aging, bioavailability and overestimation of risk from environmental pollutants [J]. Environmental Science and Technology, 2000, 34: 4259～4265

[2] Ramos E U, Meijer S N, Vaes W H J, et al. Using solid-phase microextraction to determine partition coefficients to humic acids and bioavailable concentrations of hydrophobic chemicals [J]. Environmental Science and Technology, 1998, 32: 3430～3435

[3] Selck H, Palmqvist A, Forbes V E. Uptake, depuration and toxicity of dissolved and sediment-bound fluoranthene in the polychaete, Capitella sp. I [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2003, 22: 2354～2363

[4] Semple K T, Doick K J, Jones KC, et al. Defining bioavailability and bioaccessibility of contaminated soil and sediment is complicated [J]. Environmental Science and Technology, 2004, 38: 228A～231A

[5] Reichenberg F, Mayer P. Two complementary sides of bioavailability: accesibility and chemical activity of organic contaminants insediments and soils [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2006, 25: 1239～1245

[6] Cronin M T D, Walker J D, Jaworska J S, et al. Use of QSARs in international decision-making frameworks to predict ecologic effects and environmental fate of chemical substances [J]. Environmental Health Perspective, 2003, 111: 1376～1390

[7] Niyogi S, Wood C M. Biotic ligand model, a flexible tool for developing site-specific water quality guidelines for metals [J]. Environmental Science and Technology, 2004, 38: 6177～6192

[8] Brown P L, Markich S J. Evaluation of the free ion activity model of metal-organism interaction: extension of the coceptual model [J]. Aquatic Toxicology, 2000, 51: 177～194

[9] Liu J F, Jonsson J A, Mayer P. Equilibrium sampling through membranes of freely dissolved chlorophenols in water samples with hollow fiber supported liquid membrane [J]. Analytical Chemistry, 2005, 77: 4800～4809

撰稿人：刘景富

中国科学院生态环境研究中心，jfliu@rcees.ac.cn

平流层臭氧损耗的化学机制

The Chemical Mechanism of the Destruction of Stratospheric Ozone

臭氧是大气化学中的核心物质。在平流层中，臭氧层可以吸收对生物有害的紫外辐射，对地球生命起保护伞作用。臭氧被大量损耗后，吸收紫外辐射的能力大大减弱，从而导致到达地球表面的紫外线明显增加，会给人类健康和生态环境带来多方面的危害，因此大气平流层臭氧损耗成为国际社会普遍关切的问题。近年来，平流层臭氧损耗能否对对流层大气环流和地球气候产生重要影响引起了广泛重视，也成为大气科学的又一个热点问题。观测研究表明，近二三十年来在两极臭氧严重损耗的季节，欧亚大陆 1～3 月份和南极半岛 12～5 月份的地面温度呈现显著增温；这被认为可能是平流层两极的严重臭氧损耗造成的，增温是通过波-流相互作用以及平流层-对流层相互作用等动力学过程实现的。当然，除了平流层臭氧损耗的强迫作用，其他外界强迫如温室气体增加和热带海面温度升高等也可能是非常重要的，目前这方面研究尚有较多争议和不确定性。

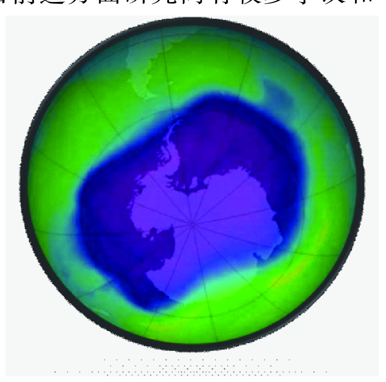


图 1　南极臭氧洞卫星观测图

关于平流层臭氧损耗的观测，早在 20 世纪 70 年代中期，英国科学家就发现，每年 9～11 月极夜过去后，南极上空的臭氧含量就会减少，并且一年比一年少，到 1985 年仅为正常含量的 60％～70％。气象卫星的探测资料表明，臭氧减少的区域位于南极点附近，呈椭圆形，而且范围越来越大（达上千平方公里），1985 年时已相当于美国的国土面积，这一现象后来被称作“南极臭氧洞”

(图 1)。世界气象组织指出，2006 年臭氧层空洞面积的峰值已达 2950 万 km^2，超过了 2000 年 9 月的峰值 2940 万 km^2，成为 2000 年来的最大值，总面积超过 3 个中国的国土面积。

早期的研究表明，平流层臭氧的损耗主要是由大气中存在的氯氟烃（CFCs）引起的。人为排放的 CFCs，因化学稳定性好和在对流层不易被分解而进入平流层，平流层的 CFCs 受到短波紫外线的照射，分解产生 Cl 原子，Cl 原子与臭氧反应速率比 NO 与臭氧的反应快 6 倍，反应过程中释放的 Cl 原子可以在平流层中存在好几年。因此，一个 Cl 原子能够消耗 10 万个臭氧分子。Cl 原子消耗臭氧的反应机制主要有三种：①氯原子单独作用催化臭氧损耗；②氯原子与 OH 自由基协同作用催化臭氧的损耗；③氯原子与其他卤素原子协同作用催化臭氧损耗[1~3]。这些机制以及其他更复杂的化学机制大多与含氯、溴、碘的活性卤素化合物有关，通过催化循环反应过程导致臭氧向氧气的转化。

研究发现形成南极臭氧空洞的主要机制是一个复杂的多相催化过程，并与南极独特的地理环境和气象条件密不可分。在南极黑暗的冬季，存在很强的极地涡漩，这种涡漩使极地大气与外界隔绝。由于黑体热辐射作用，导致南极大气温度急剧下降，最低可达－80℃，从而形成极地平流层云。平流层云中含有大量冰晶，这些冰晶为平流层含氯储库化合物（$ClONO_2$，HCl，这些化合物本身不具有破坏臭氧的活性）和氮氧化物（如 N_2O_5）提供了足够的反应表面，把含氯储库化合物转化为易光解的含氯化合物（Cl_2 和 HOCl），同时把氮氧化物转化为惰性 HNO_3 形式。当南极春季阳光出现时，易光解的含氯化合物迅速光解，产生对臭氧具有链式催化破坏的活性氯原子。由于氮氧化物的非均相去除，减少了氯原子转变为储库化合物（$ClONO_2$）的途径，从而加剧了氯原子对臭氧破坏的效率。目前关于南极臭氧空洞的产生机理有如下共识：①南极极低的温度下形成的冰晶云为多相反应提供了必需的界面。②惰性氯在冰晶上转化为活性氯。平流层中大多数氯最终以硝酸氯（$ClONO_2$）或氯化氢稳定存在。它们的气相反应是非常慢的，但在平流层云表面的反应非常快。氯从光化学惰性的储库物种转化成光化学活性物种（Cl_2，$ClNO_2$），从而加强了 Cl 原子、ClO 自由基对臭氧的催化破坏。③去氮过程，NO_x 是 ClO_x的一个重要的汇，它可以使活性氯以储库形式存在，但是平流层云可以通过上面两个反应以及与水反应将其转化为 HNO_3，并留在云粒子中从气相消除掉，从而使得氯以活性形式存在。生成的 Cl_2 分子和次氯酸取代暂时的储库分子——HCl 和 $ClONO_2$。由于缺少链锁反应的终结步骤，释放出的 Cl 原子便开始了使臭氧损耗的链锁反应。

虽然国际社会对破坏臭氧层物质的生产和使用进行了限制，但是原来排放到大气中的这类物质由于在大气中具有相当长的寿命，会存在相当长的时间。至于这些分子如何在大气中降解以及在大气中的寿命，则与这些分子的紫外吸收光谱

有关系，因为降解过程需要的能量来自于太阳光。美国加州理工大学的化学家们在 2007 年报道了大气中一个非常重要的分子（氯氧氧氯，ClOOCl）的紫外光解速率[4]，他们发现在平流层光照条件下其光解速率极低——比目前使用的美国国家航空航天局（NASA）推荐值约低 6 倍。该研究对经典的臭氧损耗理论提出了严峻的挑战，因为 ClOOCl 的快速光解是 20 年前就确立的臭氧损耗理论模型的一个关键反应，如果新得到的反应速率是准确的，通过这个反应产生的 Cl 原子的量就不能够解释高纬度地区的臭氧损耗。根据新的实验数据所做的数值模拟结果表明，这意味着极地地区 60％的臭氧损耗将为未知机制，所以需要对臭氧洞形成的机制开展更深入的研究，改善或建立新的化学机制模型[5]。

研究发现除了含氯、含溴化合物对臭氧损耗有催化作用外，含碘活性物种（如 IO 和 OIO 等）对臭氧损耗的催化作用更大，含碘活性物种对臭氧的损耗速率是含氯活性物种的 1000 倍，是含溴活性化合物的 150～300 倍[6]。模式研究表明含碘活性化合物造成了约 50％的海洋边界层臭氧的化学净损耗。而含碘活性化合物与含氯、含溴活性物种协同作用时对臭氧的损耗更为严重[7]。同时，含碘化合物还能促进含氯、含溴化合物在大气气溶胶表面的释放，从而影响大气中含氯、含溴活性化合物的浓度，进而影响平流层臭氧的损耗[8]。再者，随着地球逐渐变暖，对流增强，活性卤素物种对臭氧的损耗也将更加严重[9]。

关于活性卤素对平流层臭氧损耗的研究包括模式研究、实验室研究及外场观测。在外场观测方面，观测的仪器和方法主要有长程差分吸收光谱（DOAS）、化学放大技术、大气压化学电离质谱、雾室和湿法化学分析法、光解法及同位素法。在实验室研究中，通常还采用光腔衰荡光谱、EPR、化学发光、闪光光解、FTIR、激光诱导荧光光谱、质谱、紫外光电子能谱及可见/紫外吸收光谱等其他检测手段和方法[10]。由于大多数活性卤素物种在大气中的浓度比较低，目前只能对 ClO、BrO、IO、BrCl 等非常有限的物种进行实地观测，大多数研究均集中在模式研究上。

活性卤素化合物对平流层臭氧损耗的反应过程和机制还有非常多的不确定性。因此，深入认识未知的活性卤素大气化学过程被认为是认识平流层臭氧损耗的基础和关键。国际地圈生物圈计划的上层海洋低层大气组织（SOLAS）制定的大型国际研究计划中，指出卤素化学的研究极大地依赖于具有更高时间分辨率、空间分辨率和高灵敏度的新技术和新仪器设备的发展以及测量技术和方法的改进，需要发展和建立检测大气痕量物种和低浓度活性物质，如 X、XO、HX、HOX、XY、$XONO_2$、XNO_2（X＝Cl，Br，I）等重要活性卤素物种和其参与的反应中产生的重要物种的新技术和新设备。由于异相和多相反应在活性卤素的产生和反应过程中至关重要，所以发展和建立新型低温、异相和多相反应研究实验技术和手段也十分重要。模式研究则应通过对不必要的精细过程进行简化，探寻

包括化学反应机理和重要物理过程的简约机理，预测卤素化学的环境效应和行为，为实地观测提供指导，促进实验室研究和实地观测的发展。

参考文献

[1] 贾龙，葛茂发，徐永福等. 大气臭氧化学研究进展［J］. 化学进展，2006，18（11）：1565～1574

[2] Mcconnell J C，Henderson G S，Barrie L，et al. Photochemical bromine production implicated in Arctic boundary-layer ozone depletion [J]. Nature，1992，355：150～152

[3] Yang X，Cox R A，Warwick N J，et al. Tropospheric bromine chemistry and its impacts on ozone：A model study [J]. Journal of Geophysical Research，2005，110，D23311

[4] Pope F D，Hansen J C，Bayes K D，et al. Ultraviolet absorption spectrum of chlorine peroxide，ClOOCl [J]. Journal of Physical Chemistry A，2007，111（20）：4322～4332

[5] Schiermeier Q. Chemists poke holes in ozone theory [J]. Nature，2007，449：382～383

[6] Bedjanian Y，Poulet G. Kinetics of halogen oxide radicals in the stratosphere [J]. Chemical Reviews，2003，103（12）：4639～4655

[7] Saiz-lopez A，Mahajan A S，Salmon R A，et al. Boundary layer halogens in coastal antarctica [J]. Science，2007，317：348～351

[8] Braban C F，Adams J W，Rodrigue D，et al. Heterogeneous reactions of HOI，ICl and IBr on sea salt and sea salt proxies [J]. Physical Chemistry Chemical Physics，2007，9（24）：3136～3148

[9] Weatherhead E C，Andersen S B. The search for signs of recovery of the ozone layer [J]. Nature，2006，441：39～45

[10] 王炜罡，姚立，葛茂发等. 对流层活性卤素化学：充满机遇和挑战的研究领域［J］. 地球科学进展，2005，20（11）：1199～1209

撰稿人：葛茂发

中国科学院化学研究所，gemaofa@iccas.ac.cn

毒物兴奋效应

Hormesis

自“剂量决定毒性”的思想提出以来，毒理学的研究和发展就一直围绕着“剂量-效应”这一核心科学问题展开。无数的事实似乎在确定地告诉人们，毒物的危险随剂量而增加，高剂量的危害要比低剂量更大，在环境化学品生物效应研究以及化学品风险评价和管理中，这早已被奉为金科玉律。20 世纪上半叶毒物兴奋效应（hormesis）概念的初次提出，告诉人们化学品毒性作用也可能呈现为一种“低剂量刺激，高剂量抑制”的“非典型”双相剂量-效应模式，但是很快因被归结为机体损伤的过补偿修复而被忽视。

从 20 世纪 90 年代起，以麻州大学 Calabrese 为首的一批科学家组建了名为“低水平暴露的生物学效应”的学术组织（简称 BELLE），对传统的“剂量决定毒性”观念发起了挑战。Calabrese 教授和他的同事们根据对数千例实验数据的分析，断定毒物兴奋效应现象是切实存在，并具有普遍性。2003 年 Calabrese 和 Baldwin 在 *Natrue* 上发表了题为 *Toxicology Rethinks its Central Belief* 的评论指出，毒物兴奋效应将可能颠覆几百年来毒理学的核心思想[1]，这一宣言掀起学术界猛烈震荡和研究的热潮。根据 Thayer 等对 PubMed 数据库的调查，发现仅 2000～2004 年对毒物兴奋效应的检索结果就达 215 条记录，而在 1999 年之前总共只有 116 条[2]。

毒物兴奋效应的影响并非局限于环境化学品毒理学的理论层面，更令人关注的是，它将对当前施行的环境化学品风险管理策略产生巨大的冲击。在 USEPA 现行风险评价程序中，剂量-效应估算分为阈值模型（适用非致癌效应，图 1（a））和非阈值模型（适用致癌效应和电离辐射，图 1（b））两类[3]。只要环境中化学品浓度低于某一特定临界剂量（EPA 称之为“参考剂量”，即 RfD），暴露就被认为是安全的。可是，由于毒物兴奋效应的“非典型”双相剂量-剂应模型存在（表现为倒 U 形模型，图 1（c）或 J 形模型，图 1（d）[4]），造成了环境化学品风险评价的不准确性。一种观点认为，毒物兴奋效应可能源自生物进化中的适应机制，因此对化学品环境残留过于严格的要求不仅毫无必要，而且可能丧失适宜含量对生物体原有的有益影响，建议管理机构应调整现有程序，获取化学品安全剂量限值的最优化范围。

但反对的声音也绝不罕见，部分学者对毒物兴奋效应的实际意义心存疑

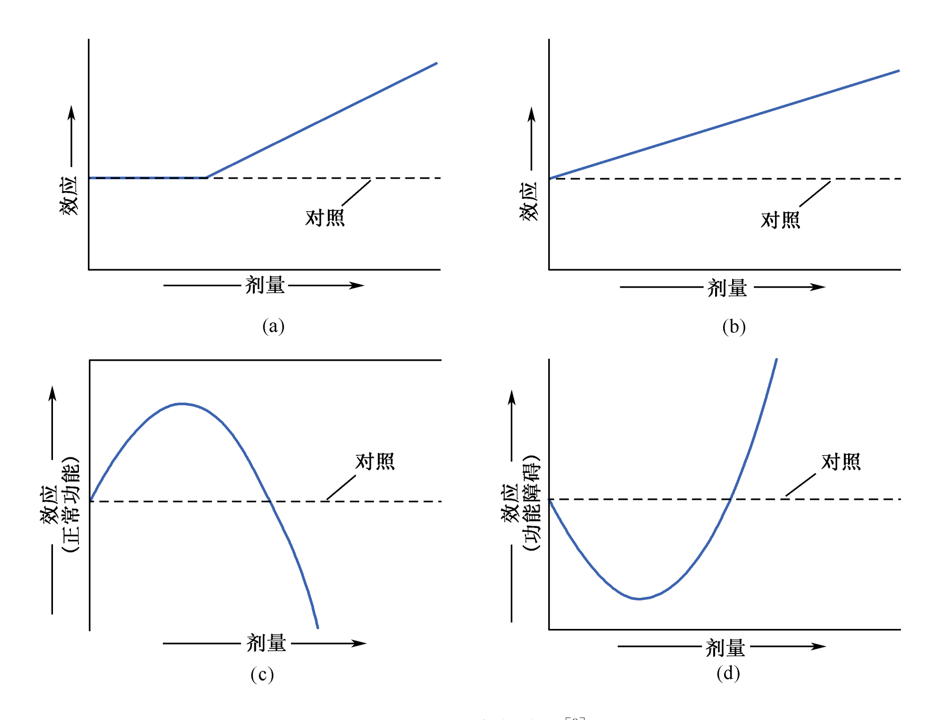


图 1　剂量-效应关系[3]

（a）阈值模型；（b）线性非阈值模型（LNT）；（c）倒 U 型模型；（d）J 型模型

虑[5]。他们认为之所以会出现双相剂量-效应的情况，也完全可能由多种效应重叠、多种暴露并存、受试生物易感性差异等非机理性原因所导致。近年来，毒物兴奋效应及其“非典型”双相剂量-效应模式研究在环境内分泌干扰物（EDCs）的风险评价中尤为关注，科学家们发现了该类环境污染物具有特殊的 U 形（或倒 U 形）剂量-效应曲线，即在低剂量区域效应与高剂量相仿的效应。Vom Saal 和同事对怀孕的雌性小鼠进行低剂量的双酚 A 暴露，发现双酚 A 会导致其雄性后代的前列腺增大[6]。2002 年，加州 Berkeley 大学的 Hayes 小组发现极低剂量下的阿特拉津致使两栖类产生了明显的雌雄同体特征[7]。在 Hayes 小组对 *Rana* 蝌蚪的试验中，0.1μg/L 的阿特拉津造成了最强的效应——29%的雄性个体性腺发育异常；而 25 μg/L 时仅造成 8%的反应（美国阿特拉津的饮用水限量为 3 μg/L)。据此有学者指出，刺激并不代表有益，要求管理规章更改为时尚早；即便真的需要调整，也应该是对现有标准的加强而非放松。

尽管关于如何看待毒物兴奋效应仍有较大的争议，不过非典型剂量-效应关系的存在业已成为界内普遍承认的事实。Calabrese 总结了各方面的意见后，于 2008 年对有关毒物兴奋效应中关注的五十余个问题进行了归纳和解答。其中包括毒物兴奋效应由多种不同的机理所引发；直接刺激（DSH）和过补偿刺激

(OCSH)这两类毒物兴奋效应可能同时存在;混合物的毒物兴奋效应也同样存在30%～60%的幅度限值;环境内分泌干扰物与毒物兴奋效应的关系;以及不能简单地把"刺激"和"抑制"等同于"有益"和"有害"的划分等关键性问题[8]。

围绕毒物兴奋效应而进行的这场争论不禁令人思索,如果生物复合机能可以产生高度契合的特征曲线,则这些表面上彼此不同的机制间可能暗含某种关联,或者根本就是最终源于同一机理。此外,多种机制如何协调发挥作用?有无偏重、先后的差别?体现在剂量-效应曲线上就是,图中拐点的含义是什么?为什么刺激作用会出现30%～60%的限值?等等。再结合考虑时间特性,如果我们把暴露的时间段分割至极小,那么DSH和OCSH之间是否又会出现某种重合?虽然目前尚没有这方面的定论,但在非典型剂量-效应关系形成原理上,应该存有统一的理论解释。至于易感性、混合毒物、多重效应的重叠等因素对于曲线形状的影响,实际上不仅仅对毒物兴奋效应成立,对于传统的单调剂量-效应模型同样也存在这个问题,只是早先并未给予足够的重视。无论毒物兴奋效应最终是否如Calabrese所主张,可以相信它势必唤起科学界对于剂量-效应关系本质的深刻思考,甚至进而引发环境化学、生态毒理学、药理学、生物化学等领域的突破性进展。

最后摆在我们面前的难题是:如何有效地研究毒物兴奋效应及其非典型剂量-效应关系?除了需要更严格的实验设计和更高的检验效能外,我们还需要更积极、创新和发散性的思路。最近两门新兴学科对我们研究毒物兴奋效应有所帮助:①重视生命整体表现的毒理组学和②研究小分子对生命活动影响的化学生物学。总之,弄清毒物兴奋效应及其非典型剂量-效应关系的相关问题十分必要,不仅关乎环境化学品风险研究与管理,而且关系到生态与健康安全。

参考文献

[1] Calabrese E J, Baldwin L A. Toxicology rethinks its central belief [J]. Nature, 2003, 421: 691～692

[2] Thayer K A, Melnick R, Burns K, et al. Fundamental flaws of hormesis for public health decisions [J]. Environmental Health Perspectives, 2005, 113 (10): 1271～1276

[3] Calabrese E J, Baldwin L A. Applications of hormesis in toxicology, risk assessment and chemotherapeutics [J]. TRENDS in Pharmacological Sciences, 2002, 23 (7): 331～337

[4] Hadley C. What doesn't kill you makes you stronger [J]. EMBO Reports, 2003, 4: 924～926

[5] Kaiser J. Sipping from a poisoned chalice [J]. Science, 2003, 302: 376～379

[6] Nagel S C, Saal F S, Thayer K A, et al. Relative binding affinity- serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A

and octylphenol [J]. Environmental Health Perspectives, 1997, 105: 70～76
[7] Hayes T B, Collins A, Lee M, et al. Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences (US), 2002, 99: 5476～5480
[8] Calabrese E J. Hormesis: Why it is important to toxicology and toxicologists [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2008, 27 (7): 1451～1474

撰稿人：尹大强

同济大学环境科学与工程学院，yindq@tongji.edu.cn

环境污染物与神经内分泌毒性

Environmental Pollutants and Neuroendocrine Toxicity

内分泌干扰物（endocrine disruptors）是指环境中存在的能够干扰生物体内源激素的合成、释放、转运、结合、作用或清除，从而影响机体的内环境稳定、生殖、发育及行为的外源性物质[1]。环境中的许多化学物质具有内分泌干扰作用，这些化合物性质差异极大，既有难降解的持久性有机污染物（POPs，如二 英、多氯联苯、有机氯农药等），又有易分解的极性除草剂、杀虫剂、洗涤剂降解产物、动物及人类排泄的激素、天然植物激素、微生物毒素以及某些重金属等。

内分泌干扰物的分子作用模式主要是由于外源化学物质与生物体内源激素的结构相似，这些化合物通过结合细胞外受体，转运到细胞核内同启动子位置结合，从而启动目的基因的表达。因而可模拟、阻止或干扰雄激素、雌激素、甲状腺激素等内分泌的过程，称之为受体-介导途径[2]。尽管如此，环境中的大量化学物质，其化学结构与生物体内的内源激素结构并不相同，但是也可表现出内分泌干扰作用。这可能是污染物直接影响了生物体内与激素合成有关的酶的活力，以及通过破坏内源性激素及其受体的生成、代谢、转运、细胞信号转导，这些作用称之为非受体介导途径。

生物机体的生长发育、繁殖、行为等受内分泌和各种体内调控信号通路精细地调控。各类调控信号常以网络的形式存在，互相影响，也相互补偿，以应对环境因子的影响。下丘脑是控制内分泌系统的核心综合部位，由下丘脑-垂体控制性腺/甲状腺/肾上腺轴的内分泌过程，在动物的繁殖、行为、生长发育等发挥着重要的调控作用（图 1）。如下丘脑的神经内分泌细胞产生促性腺激素释放激素（GnRH），通过脑垂体产生促性腺激素，通过血液循环到达性腺，刺激性腺睾丸间质细胞分泌睾酮，卵泡颗粒细胞及膜细胞分泌雌二醇和黄体酮，以促进生殖器官的发育。这些性激素可对脑垂体、下丘脑的分泌产生反馈调节作用，以维持动物体内内分泌环境的稳定。同样，下丘脑-脑垂体控制甲状腺、肾上腺的内分泌过程，而甲状腺激素、皮质醇激素含量的变化又对脑垂体、下丘脑的分泌起反馈调节作用[3]。

维持神经内分泌系统结构及功能的稳定是机体正常生理功能的基本前提。动物的正常生殖、发育等依赖于下丘脑-脑垂体系统的完整性[3]。污染物可影响生

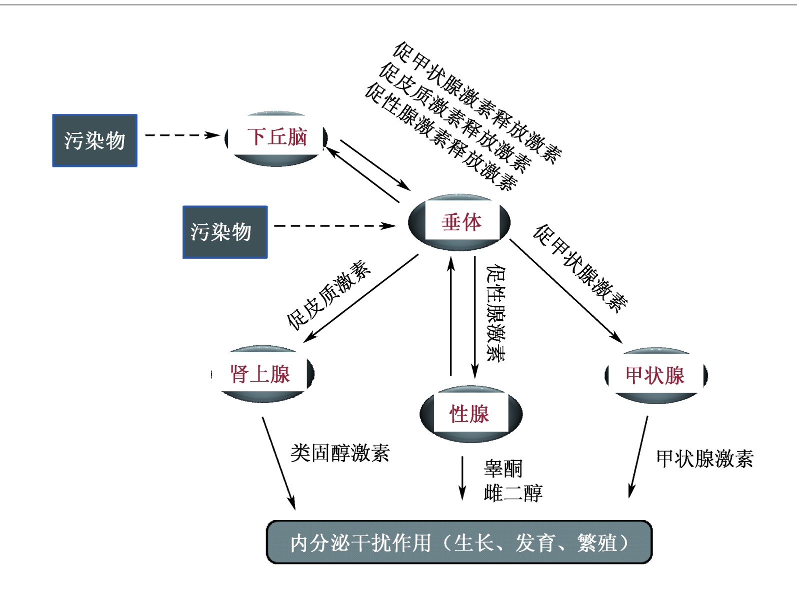


图 1　神经内分泌系统激素调控的基本途径

殖腺/甲状腺，也可直接作用于下丘脑或者脑垂体细胞，这些细胞的形态以及生物化学改变可影响脑垂体或者下丘脑对性腺、甲状腺、肾上腺的控制，并最终影响动物的繁殖、性别分化、生长发育等。由于动物体内存在复杂的神经内分泌调控以及交叉途径（cross talk）的相互影响。因此，污染物如何对神经内分泌系统中枢产生作用而影响到其控制的性腺、甲状腺、肾上腺的激素分泌，从而发挥内分泌干扰物作用成为重点关注的问题[4,5]。最近，化学污染物对神经内分泌中枢系统的作用取得了进展，如污染物通过改变下丘脑基因表达，特别是通过修饰DNA，如甲基化以及组蛋白乙酰化来改变基因表达，从而影响神经内分泌的过程，并且这种改变可经过母代传递给子代。另外，污染物如多氯联苯、有机氯农药可改变下丘脑中 GnRH 的基因表达、影响下丘脑的神经传导系统，以及下丘脑中性激素受体的表达，并最终影响动物的繁殖行为。

传统上，评价污染物的内分泌干扰作用主要是通过离体细胞的快速筛选与活体模型的短期及长期暴露来验证。这些研究往往局限于污染物对特定组织中有限的分子靶位的作用。理论上，干扰下丘脑-脑垂体-性腺/甲状腺轴中的任何部位，可对动物的繁殖、生长发育造成负面影响。鉴于下丘脑中的 GnRH 细胞在控制下丘脑-脑垂体-性腺轴中的重要作用，因此 GnRH 细胞成为研究污染物神经内分泌干扰作用优先考虑的靶细胞[5]。此外，由于动物体内存在复杂的内分泌网络以及之间的相互影响，这使得研究污染物如何影响动物机体内分泌系统变得更加复杂。因此发展灵敏、高效、可同时研究污染物对多种目标分子、多种组织作用的方法，能更有效地评价污染物的内分泌干扰潜力。最近的研究显示，以下丘脑

-脑垂体-性腺轴和肝脏为研究对象，选择多种与内分泌相关的功能基因，可从内分泌系统的层面上揭示不同污染物内分泌干扰作用的分子模式，并建立起污染物引起的基因表达与生物学效应终点之间的联系[6~8]。展望未来，分子生物学技术，如基因组学、蛋白质组学等可为从整体上研究污染物对神经内分泌系统的作用提供重要手段，这需要将组学技术与生物信息学等相结合，从完整内分泌系统层次上探索不同污染物对生物作用的分子模式，寻找对污染物响应的敏感分子生物学标志物，并建立起与动物繁殖、发育等之间的关系，达到综合评价污染物的内分泌干扰潜力的目标，并可能将这些研究结果应用于内分泌干扰物的环境风险评价体系。

参考文献

[1] Breithaupt H. A cause without disease. EMBO Reports，2004，5：16～18

[2] Rice C，Birnbaum L S，Cogliano J，Mahaffey K，Needham L，Rogan W J，Vom Saal F S. Exposure assessment for endocrine disruptors：some considerations in the design of studies. Environ. Health Pespect.，2003，111：1683～1690

[3] Gore A C. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems. Front. Neuroendocrinol.，2008，29：358～374

[4] Zoeller R T，Tyl R W，Tan S W. Current and potential rodent screens and tests for thyroid toxicants. Crit. Rev. Toxicol.，2007，37：55～95

[5] Core A C. Neuroendocrine Systems as targets for environmental endocrine-disrupting chemicals. Fertil. Steril，2008，89 (supp. 1)：101～102

[6] Villeneuve D L，Larkin P，Knoebl I，Miracle A L，Kahl M D，Jensen K M，Makynen E A，Durhan E J，Carter B J，Denslow N D，Ankley G T. A graphical systems model to facilitate hypothesis-driven ecotoxicogenomics research on the teleost brain-pituitary-gonadal axis. Environ. Sci. Technol.，2007，41：321～330

[7] Zhang X.，Hecker M.，Jones P D，Newsted J，Au D，Kong R，Wu R，Giesy J P. Responses of the medaka HPG axis PCR array and reproduction to prochloraz and ketoconazole. Environ. Sci. Technol.，2008，42：6762～6769

[8] Zhang X，Hecker M，Park J W，Tompsett A R，Newsted J，Nakayama K，Jones P D，Au D，Kong R，Wu R，Giesy J P. Real-time PCR array to study effects of chemicals on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of the japanese medaka. Aquat. Toxicol.，2008，88：173～182

撰稿人：周炳升

中国科学院水生生物研究所，bszhou@ihb.ac.cn

环境污染物与生物大分子的相互作用

Interaction of Environmental Pollutants with Biological Macromolecules

随着世界各国经济的不断发展和工业化程度的日益提高，各种天然和人工合成的化学品得到了广泛的使用。根据欧盟的统计，目前市场上流通的化学品有10万余种，其中经常使用的有7万多种，另外每年还有1000多种新的化学品出现[1]。这些化学品的使用极大地促进了人类文明和社会进步，在推动经济、增进健康、改善人民生活等方面发挥了巨大的作用。但是，其中的一些化学品已经被确认具有致癌、致畸和致突变“三致”效应，还有一些通过其生殖遗传毒性对后代产生影响。有毒化学品通过各种途径进入环境，导致大气、水体和土壤等环境介质受到了严重的污染，对生态环境和人类健康造成严重的危害。

环境中的污染物通过呼吸、皮肤接触和食道等暴露途径侵入人体。如果进入人体的污染物的浓度超过了人体自身的承受和防御能力，就会导致毒性效应、甚至疾病的发生。从进入人体到毒性效应的发生，之间有一系列复杂而值得研究的过程，其中污染物与生物大分子的相互作用（包括各种非共价和共价作用）是非常关键的反应之一。这是因为，人体内大量的正常生物过程，都涉及内源性小分子与生物大分子（蛋白质、核酸、受体等）的相互作用[2]。众所周知，许多酶的活性受到小分子化合物的调控，包括各种抑制剂和激活剂。配体化合物与其相应的受体结合后，受体结构随之变化，导致其识别功能发生改变。小分子化合物与核酸发生嵌入或沟槽结合后，会影响随后的核酸转录过程。如果环境污染物与这些生物大分子发生作用，会干扰内源性小分子与它们的结合，从而影响生物大分子正常的生物功能。因此，环境污染物与生物大分子的相互作用，是当今环境分子毒理学的重要研究方向之一。

目前已经研究的与生物大分子相互作用的化合物绝大多数是内源性物质和药物分子，研究的具体内容包括结合常数、结合比、结合位点以及结合后生物分子的结构和功能的变化。采用经典的平衡透析法，可以方便地测量表观结合常数和结合比。X射线晶体衍射和核磁共振等结构分析方法可以提供具有原子级分辨率的结合位点信息。荧光、紫外-可见光吸收、圆二色散等光谱技术可以灵敏地检测结合作用发生后生物大分子微弱的结构变化，有助于研究污染物低剂量暴露后的毒性效应。以人血清白蛋白为例，该蛋白是血浆中含量最多的蛋白质，生理功

能是负责体内长链脂肪酸的转运，同时也能结合各类药物分子。X 射线晶体衍射和核磁共振结构分析显示，人血清白蛋白有 7 个脂肪酸结合位点，其中 2 个结合位点的结合力较强，其他较弱。另外，蛋白质还有 2 个药物分子结合位点（图 1）。参与结合反应的氨基酸残基包括蛋白质表面带正电荷的赖氨酸、精氨酸和蛋白质内部的疏水性氨基酸[3]。通过平衡透析法和光谱法，测得各个位点的结合常数在10^4～10^7 L/mol。这些结果为研究药物分子的 ADME（吸收、分布、代谢、排除）和药物动力学提供了重要的依据。目前引起人们广为关注的一类新型污染物——全氟有机化合物，由于其结构与脂肪酸相似，有可能在同样的位点与血清白蛋白进行结合。如果结合反应发生，后果之一是与脂肪酸竞争，改变脂肪酸在体内的分布。后果之二是改变全氟有机化合物在生物体内的 ADME 及其生物有效性，从而影响整个毒性效应。遗憾的是，迄今为止有关全氟有机化合物与血清白蛋白相互作用的研究非常缺乏，仅有的结合信息没有位点特异性[4]，无法判断其对脂肪酸的影响。

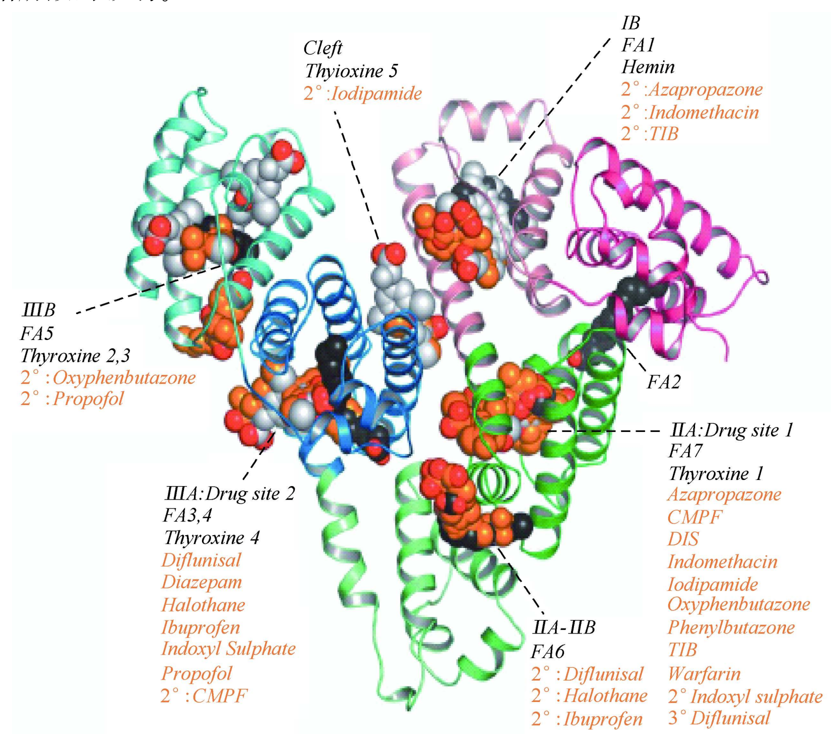


图 1　X 射线晶体衍射结构图显示的长链脂肪酸和药物分子与人血清白蛋白的结合位点[3]

由此可见，进入生物体内的环境污染物与生物大分子之间的作用，既可能对正常结合的内源化合物进行竞争置换，也可能干扰生物大分子的生理功能，是污

染物毒性效应的起始点和关键步骤之一。我们必须充分利用现有的各种分子生物学、波谱、光谱和结构测定方法，同时发展针对环境污染物的新方法和新技术，特别是实时、动态、原位和具有结构信息的方法和技术，深入研究污染物与生物大分子的相互作用，在分子水平揭示污染物的毒性机理，为环境污染物的控制和相关疾病的防治提供科学依据。

参考文献

[1] Christen K. "No data, no market" for chemicals in EU [J]. Environ. Sci. Technol., 2003, 37: 241A～242A

[2] Krauss G. Biochemistry of signal transduction and regulation. 4th ed. NY: Wiley-VCH, 2008

[3] Curry S, Mandelkow H, Brick P, Franks N. Crystal structure of human serum albumin complexed with fatty acid reveals an asymmetric distribution of binding sites [J]. Nat. Struct. Biol., 1998, 5: 827～835

[4] Han X, Snow T A, Kemper R A, Jepson G W. Binding of perfluorooctanoic acid to rat and human plasma proteins [J]. Chem. Res. Toxicol., 2003, 16: 775～781

撰稿人：郭良宏

中国科学院生态环境研究中心，lhguo@rcees.ac.cn

化学污染物的基因毒性

Gene Toxicity of Chemical Pollutants

化学污染物是指人工合成的化学物质通过各种途径进入环境后，对环境造成污染的物质，如有机磷农药、除草剂、多环芳烃、多氯联苯、壬基酚、二 英等。这些物质在工业生产和使用过程中可通过大气、水体等载体在环境中扩散，对环境中的生物以及人类产生直接或间接的危害，如导致肿瘤发生、胎儿发育异常、抑制机体免疫力、引发神经系统病变等毒性效应[1]。而这些毒性的产生大多与污染物导致生物体的 DNA 损伤有关，也就是与通常所说的基因毒性有关。

DNA 又称脱氧核糖核酸，包含鸟嘌呤（G）、胸腺嘧啶（T）、腺嘌呤（A）、胞嘧啶（C）四个碱基，通过两条核苷酸链上的碱基之间形成链间氢键而保持独特的双螺旋结构。DNA 包含的遗传信息，通过复制维持遗传信息的稳定，通过转录和翻译合成担当生命活动“执行者”角色的蛋白质，因此 DNA 在正常生命活动中起着重要作用。DNA 损伤包括单双链的断裂、碱基的释放、碱基的化学修饰、形成碱基加合物、碱基错配等 5 种类型（图 1）。DNA 一旦受到损伤，容易导致遗传信息在传递过程中出现紊乱，影响生物体的正常功能，导致一系列病理反应的出现[2]。因此对化学污染物的基因毒性展开研究显得十分必要，这对于理解污染物的毒性效应、作用机理和预警等都具有重要的应用价值。

既然化学污染物可以导致基因毒性，那么是什么机制启动了化学污染物的这一毒性效应呢？一些污染物可以直接与 DNA 共价结合形成 DNA 加合物，或者通过与 DNA 非共价结合干扰 DNA 的功能；另一些环境污染物虽然不能直接与 DNA 作用，但其在生物体内的代谢中间产物会与 DNA 结合，同样可以造成 DNA 损伤。这些化学物质通常会导致 DNA 复制终止、DNA 突变、正常的细胞周期停滞、甚至引起基因组不稳定，从而导致癌症的发生[3]，如可直接与 DNA 分子中的碱基共价结合的化合物有二甲基亚硝胺、二乙基亚硝胺、甲基磺酸乙酯、甲醛、芥子气等。这些化合物可以修饰碱基，使碱基烷基化、芳香基化，或发生脱氨基。某些亲电子化学物质，如环氧乙烷无须经过中间产物活化即可直接与 DNA 的亲核中心反应，使 DNA 发生烷基化，影响 DNA 的复制与转录，这被认为是该类物质产生基因毒性的基础[4]。环氧乙烷可致生殖细胞 DNA 发生突变，引起雄性小鼠 DNA 断裂，在雌性小鼠中导致畸胎，这一系列的毒理效应均与 DNA 烷基化有关。多环芳烃、苯乙烯等亲脂类污染物并不与 DNA 发生直接

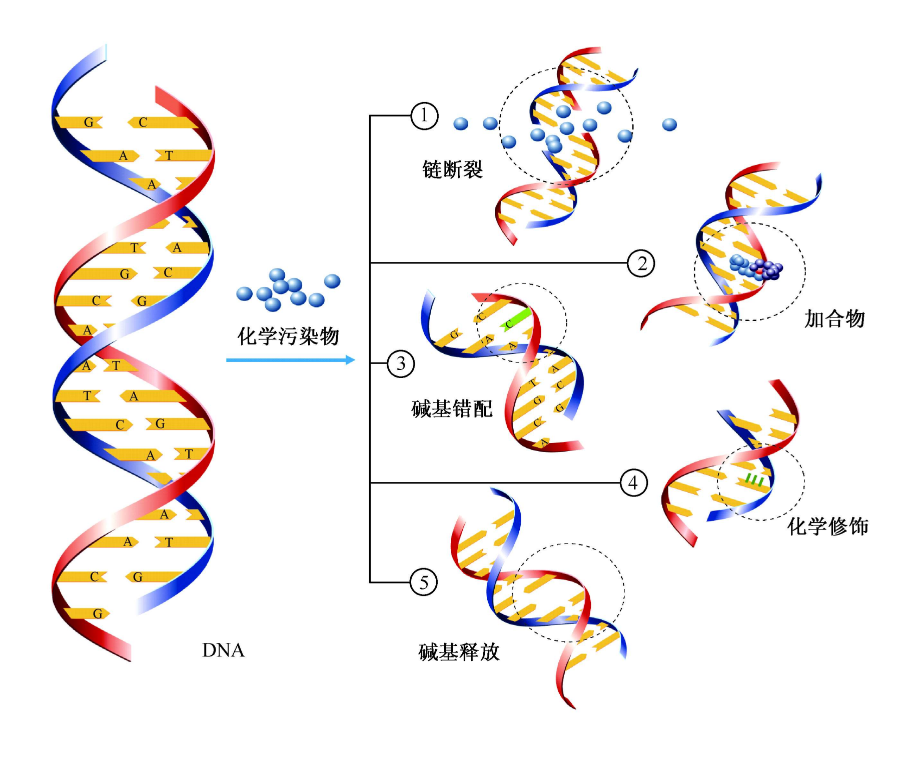


图 1　DNA 损伤的形式

作用，进入人体后，在肝脏中代谢产生中间产物环氧化物，环氧化物再同 DNA 碱基上的氨基共价结合形成碱基加合物，从而导致 DNA 的损伤。氯乙烯本身也并不与 DNA 发生直接作用，而是通过在体内代谢转化形成亲电子的环氧化氯乙烯以及 2-—氯乙醛，这两个化合物均可与细胞 DNA 发生反应而形成乙烯-DNA 加合物，从而引起 DNA 碱基错配，导致原癌基因（ras 基因）和肿瘤抑制基因（P53 基因）的突变[5]。而且这些加合物在体内有蓄积性，随着暴露时间的增加，致突变的能力也增强，这使肿瘤的发生几率大大增加。以上研究已使人们能初步理解一些化学污染物与 DNA 是如何相互作用，是通过何种化学途径引发化学污染物的基因毒性，从而为人工干预这些污染物所造成的危害提供了基础。

尽管基因毒性研究已取得了很大的进展，但目前这方面的研究仍然面临着很多挑战。由于化学污染物的种类繁多，这些污染物在物理化学性质以及结构上存在着差异，因此不同化合物引起 DNA 损伤的机制并不完全相同，特别是一些能与 DNA 非共价结合的物质是如何与 DNA 相互作用、对 DNA 结构有什么影响、最终通过何种化学过程引起 DNA 损伤仍需深入研究。而且有机体通常长期暴露在低剂量、多种化学污染物共存的复杂环境中，出现在生物体内的 DNA 损伤常常是多种化合物长期共同作用的结果，在这种复合污染条件下所呈现的基因毒性

可能有别于单一污染物的基因毒性，其作用机制可能更加复杂，因此需要建立有效模拟有机体真实暴露环境的实验体系，并且利用这种体系来阐明多种化合物的复合基因毒性。

由于污染物的基因毒性会导致严重的病理反应，因此对污染物基因毒性的检测显得尤为重要。单细胞凝胶电泳技术（彗星试验）是一种相对简单和快速检测DNA单链断裂的方法，该方法已被普遍用来检测污染物所致的DNA损伤。由于DNA链断裂，在荧光显微镜下可以观察到断裂产生的DNA在电场中形成的彗星状拖尾，彗星尾的长度与DNA含量和DNA断裂成正比，因此此种方法可以用来定量分析DNA断裂的程度。尽管该方法在鉴定DNA损伤方面拥有强大的优势，但并不能准确定位哪一基因发生了损伤。随后人们将彗星实验和原位杂交相结合，建立荧光原位杂交彗星实验（comet assay-FISH），用以检测特异性DNA位点的损伤[6]。由于污染物或其中间代谢产物能与DNA结合形成加合物，所以检测DNA加合物也是检测DNA损伤的一种方法。目前DNA加合物检测技术主要有免疫学方法、荧光测定法、气相色谱-质谱联用法、碱洗脱法、序列测定法、^{32}P后标记法等。DNA损伤后容易导致其电化学性质发生改变，如损伤的DNA能产生比没有损伤DNA更大的电流，因此电化学方法已被用来检测DNA链的断裂和碱基的损伤，该方法具有灵敏度高、快速和简单的特点[7]。

总之，目前对传统化学污染物基因毒性方面的研究已经取得了长足的进展，一些污染物的基因毒性以及发生机理相继被阐明。但是，近年来一些新型的污染物如全氟代化合物在环境中被陆续检测到，这些化合物广泛存在于环境介质以及人类日常生活用品甚至食品中，对人类的潜在危害不容忽视。而人们对这些污染物毒性效应、毒性机制的了解相对较少，特别是对这些污染物的基因毒性的研究还很少，尽管已有一些报道表明这些新型污染物能引起肿瘤的发生，如全氟代化合物中的全氟辛酸和全氟辛磺酸能导致肝肿瘤，但其确切的化学机制仍然不清楚，因此对这些新型化学污染物基因毒性的研究是今后的一个重点。

参考文献

[1] Kishi R，Sata F，Yoshioka E，et al. Exploiting gene-environment interaction to detect adverse health effects of environmental chemicals on the next generation [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol，2008，102 (2)：191～203

[2] Morio T，Kim H. Ku，artemis，and ataxia-telangiectasia-mutated：signalling networks in DNA damage [J]. Int J Biochem Cell Biol.，2008，40 (4)：598～603

[3] Grillari J，Katinger H，Voglauer R. Contributions of DNA interstrand cross-links to aging of cells and organisms [J]. Nucleic Acids Res.，2007，35 (22)：7566～7576

[4] Delaney J C，Essigmann J M. Biological properties of single chemical-DNA adducts：a twenty year perspective [J]. Chem Res Toxicol，2008，21 (1)：232～352

［5］ Veraldi A，Costantini A S，Bolejack V，et al. Immunotoxic effects of chemicals：A matrix for occupational and environmental epidemiological studies［J］. Am J Ind Med.，2006，49（12）：1046～1055

［6］ Jaroudi S，SenGupta S. DNA repair in mammalian embryos［J］. Mutat Res.，2007，635（1）：53～77

［7］ Rusling J F. Sensors for toxicity of chemicals and oxidative stress based on electrochemical catalytic DNA oxidation［J］. Biosens Bioelectron.，2004，15，20（5）：1022

撰稿人：戴家银　石志敏

中国科学院动物研究所，daijy@ioz.ac.cn

复合环境污染物协同毒性作用机理

Mechanism of Synergistic Toxicity for Complex Environmental Pollutants

目前，我们对环境污染物毒性和致癌性的知识主要来源于对某一种化学物质在相对高浓度情况下的研究。多年来对单独某种物质的研究所获得的作用机理方面的信息虽然在多数情况下对我们从实验结果推及对人类风险评估方面打下了合理的基础，但是当用于评估复杂环境混合物时却不那么成功。另外，人们在其一生中很少只暴露于一种化学物质，而是同时暴露于多种低浓度的化学物质。从公众健康的角度讲，大家主要的担心是当两种和两种以上化学物质相互作用时，二者能否产生不同寻常的毒性，而每一单独物质在通常遇到的情况下并不产生明显毒性。事实上，最新研究表明，某些环境化学物质的毒性往往被低估了。

例如，五氯酚（pentachlorophenol，PCP）是一种重要的工农业生物杀灭剂，主要用于木材保护。在中国和其他发展中国家，PCP 还被用于杀灭钉螺以预防血吸虫病。PCP 在世界范围的广泛应用及其相当的稳定性使其成为无处不在的环境污染物。事实上，PCP 已在体液（如血清、尿液、乳汁）中检测到，在那些非职业性暴露者的组织中也有检测到。PCP 是一种高致癌物质。在人体发现恶性淋巴癌和白血病的发生与长期暴露于 PCP 相关。因此，PCP 已被美国环保局列为重点污染物，被国际癌症研究联盟（IARC）列为 2B 组环境致癌物[1,2]。虽然 PCP 产生毒性的机理还不是很清楚，但是已经发现其醌类和半醌类代谢物在其中起了重要的作用（图 1）。

图 1　五氯酚及其醌类致癌代谢物

在大鼠和人体细胞以及啮齿类动物的在体实验中均发现 PCP 可被肝脏微酶体的细胞色素 P450 氧化脱氯形成四氯氢醌（TCHQ）。TCHQ 还可进一步由四氯半醌自由基（TCSQ˙）被氧化成四氯苯醌（TCBQ）[1,2]。

含醌类结构的化合物发生氧化还原反应是一个很普遍的现象，该过程可产生大量的活性氧，进而导致氧化应激反应。然而，一般认为超氧根阴离子 $O_2^{\cdot -}$ 本身不能直接攻击 DNA，而是当其变成 H_2O_2 并和金属离子反应产生活性很强的羟基自由基（$^{\cdot}OH$）之后才会对 DNA 造成损伤。该系列反应被称为 Haber-Weiss 反应，或 $O_2^{\cdot -}$ 推动的 Fenton 反应（其中 M 代表过渡金属离子）[3,4]：

$$2O_2^{\cdot -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

$$O_2^{\cdot -} + M^{n+} \rightarrow O_2 + M^{(n-1)+}$$

$$H_2O_2 + M^{(n-1)+} \rightarrow {}^{\cdot}OH + OH^- + M^{n+}$$

虽然 PCP 本身对 DNA 不显示任何反应活性，但其主要代谢物 TCHQ 在离体的 DNA、多种细胞系以及小鼠的肝脏中均显示可造成 DNA 链的断裂，在 V79 细胞和小鼠中还发现形成了 8-羟基-2-脱氧鸟苷（8-OH-dG）。

含铜化合物广泛应用在工农业以及兽药生产中，用作杀菌剂、食品添加剂及材料保护剂[5]。其中用作木材保护剂的含铜化合物有砷铬酸铜，铜-8-羟基喹啉，环烷酸铜，二甲基二硫代氨基甲酸铜等。砷铬酸铜（CCA）目前在美国用于处理约 80%的木材产品，是一种潜在的环境污染物。尽管铜是人体的必需元素，但同时也是一种有毒金属。高摄入铜的浓度通常超过 15μmol/L，有时可高达 150μmol/L，其中很大一部分为游离的铜离子，主要是饮用受污染的自来水或从事矿业活动或火山附近的居民。铜在某些疾病中会累积从而加重肝脏负担导致肝损伤。Wilson 氏病就是长期慢性摄入过量铜造成的疾病，患者血清铜的浓度是健康人的 5～8 倍。但是 IARC 组织尚未对含铜化合物对人体的致癌毒性进行评价。

因为五氯酚和含铜化合物皆被用作木材保护剂和通用杀虫剂，二者不仅在木材保护和处理场所附近的土壤和水体中，而且在普通非职业人群的体液和组织中，被发现同时共存。虽然五氯酚和含铜化合物单个物质的毒性被广泛研究，二者组合在一起时的毒性尚未被深入研究。

近年来的研究发现，在大肠杆菌模型中，PCP 和硫酸铜在单独使用均无毒性的浓度下，同时使用时则体现了协同的毒性作用。PCP/Cu 导致的毒性不仅依赖于络合剂/铜的比例还取决于络合剂的性质。在络合剂/铜的摩尔比在 0.5～2 时，PCP/Cu 导致的毒性可显著地被一些亲脂性的金属络合剂如邻菲罗啉（OP）增强。在众多的亲脂性络合剂中，OP 体现出最强的增强作用[6]。PCP 和 $Cu(OP)_2$ 二者同时存在时对大肠杆菌可产生比 PCP/Cu 组合更强的协同毒性作用。紫外-可见光谱研究发现 $Cu(Ⅱ)(OP)_2$ 和 PCP 同时存在时在光谱图中有一个新的吸收峰形成。相分布实验发现单独的带正电荷的 $Cu(Ⅱ)(OP)_2$ 不会分布到有机相中。然而，有 PCP 存在时，$Cu(Ⅱ)(OP)_2$ 就非常容易地转移到有机相中，主要是以 PCP 和 $Cu(Ⅱ)(OP)_2$ 形成的三元络合物的形式。此中性三元络合物比 $Cu(Ⅱ)(OP)_2$

阳离子更具有亲脂性。亲脂性的三元络合物的形成可增强其转移至有机相的几率，从而也将增加有机相中铜的含量。因此，亲脂性三元络合物的形成很可能是将铜转移至有机相的动力，也促进了细胞对铜离子和 PCP 的吸收积累[7]。

此类相互作用和亲脂性加合物形成而导致的协同毒性作用可能是普遍存在于有机和无机污染物之间的一种共同毒性作用机制。这一假设是否成立，尚有待大量的，进一步的实验和理论研究。

另外，目前尚不知上述发现的细胞内分子作用机理如何（图 2）？是否适用于哺乳动物细胞？是否能在哺乳动物上重现？

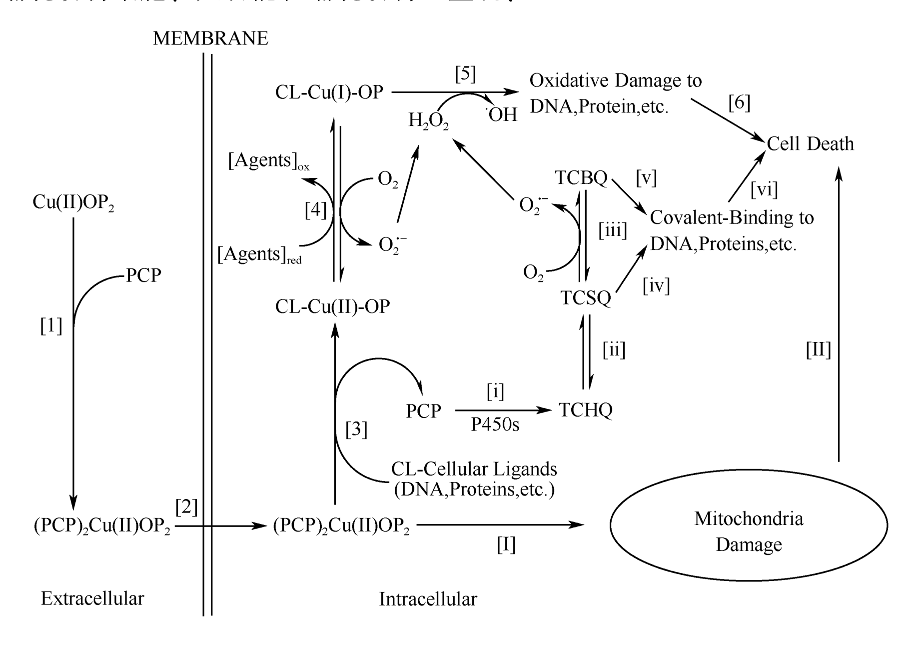


图 2　有待验证的协同毒性分子作用机制

此类复合环境污染物协同毒性作用机理的研究不仅可了解五氯酚和含铜化合物等木材保护剂的协同毒性的作用机制，而且为研究其他相关的有机（如其他多卤酚、8-羟基喹啉及威百亩等二硫代氨基甲酸类物质）和无机（如其他金属离子如铬、锰、铁、钴、镍和镉）环境污染物可能的协同毒性作用机制及健康风险评价提供一定的理论依据。

除以上 PCP/Cu 复合体系和相应的亲脂性络合物形成机制，其他已报道的体系有：重金属复合体系，其复合毒性机制包括竞争结合位点，激活络合蛋白，干扰正常生理过程，改变细胞结构与功能，络合作用及沉淀作用，干扰生物大分子的结构与功能等；过渡金属离子/H_2O_2 复合体系和相应的类 Fenton 反应生成强活性˙OH机制[3,4]；以及最近发现的卤代醌/氢过氧化物复合体系和相应的新型

金属非依赖型˙OH 或烷氧自由基形成机制[8,9]等。

协同毒性作用机理之所以成为科学难题，难点在于影响协同毒性作用机理的因素有很多，如：生物因素（物种、组织部位、营养状况以及生物年龄等）；环境因素（温度、湿度、光照、pH、土壤条件等）；污染物因素（种类、处理方式、浓度、浓度比值等）。环境污染物的化学结构同它们的毒性作用的性质和强度有密切关系，应深入研究，找出规律，以便根据化学结构，做出毒性的估计，减少动物毒性试验，并为合成某些低毒化合物提供依据。

参 考 文 献

[1] IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. Pentachlorophenol, 1991, 53: 371～402

[2] Seiler J P. Pentachlorophenol [J]. Mutation Res. 1991, 257: 27～47

[3] Halliwell B, Gutteridge J M C. Free radicals in biology and medicine [M]. Oxford: Oxford University Press, 2007

[4] Chevion M, Berenshtein E, Zhu B Z. The role of transition metal ions in free radical mediated damage //Gilbert D L, Colton C A. Reactive oxygen species in biological systems: An interdisciplinary approach [M]. New York: Plenum Publ., 1999: 103～131

[5] Fields S. Caution—children at play: how dangerous is CCA? [J]. Environ. Health Perspect. 2001, 109: 262～269

[6] Zhu B Z, Shechtman S, Chevion M. Synergistic cytotoxicity between pentachlorophenol and copper in a bacterial model [J]. Chemosphere, 2001, 45: 463～470

[7] Zhu B Z, Chevion M. Mechanism of synergistic toxicity of pentachlorophenol and copper (II)-1,10-phenanthroline complexes: The formation of lipophilic ternary complexes [J]. Chem-Biol. Interaction, 2000, 129: 249～261

[8] Zhu B Z, Kalyanaraman B, Jiang G B. Molecular mechanism for metal-independent production of hydroxyl radicals by hydrogen peroxide and halogenated quinones [J]. Proc. Natl. Acad. Sci., 2007, 104: 17575～17578

[9] Zhu B Z, Zhao H T, Kalyanaraman B, Liu J, Han G Q, Du Y G, Frei B. Mechanism of metal-independent decomposition of organic hydroperoxides and formation of alkoxyl radicals by halogenated quinones [J]. Proc. Natl. Acad. Sci., 2007, 104: 3698～3702

撰稿人：朱本占

中国科学院生态环境研究中心，bzhu@rcees.ac.cn

光催化降解有毒有机污染物

Photocatalytic Degradation of Toxic Organic Pollutants

伴随着现代文明与科技的发展，全球性的环境污染越来越严重，环境污染与防治已成为全球普遍关注的重大课题。我国每年污水的排放量达400亿吨，全国七大水系有一半的河段污染严重。有毒难降解有机污染物在水中存在时间长、范围广、危害大。环境恶化已成为制约我国经济可持续发长的重要因素，治理污染刻不容缓。

目前，工业上普遍采用高温焚烧、吸附、絮凝、微生物降解等方法处理有毒有机污染物。这些方法存在处理速度慢、净化不彻底、造成二次污染等局限性，因此研究经济有效的处理环境污染物的新技术和新方法势在必行。近年来，光催化降解污染物由于具有速度快、降解完全等优点，而且廉价、无毒，同时可有效利用太阳光作为光源以缓解能源危机，因而备受人们关注，成为国内外研究的热点。

1972年，日本科学家 Fujishima 和 Honda 首次发现在紫外线照射下，金红石型 TiO_2 单晶电极使水在常温常压下发生分解发应[1]。这一发现引起了全球轰动，至此掀起了光催化的研究热潮。许多科学家在探索光催化的基本原理，提高光催化效率，以及工业化应用方面都进行了广泛而深入的研究。这些研究与寻找新能源和环境治理密切相关，主要包括光解水制氢[2]和光催化降解环境污染物等。

TiO_2是一种极其优秀的光催化剂，在环境治理中前景诱人。研究表明，它不但稳定、无毒、活性高，而且能利用廉价、清洁的太阳能将几乎所有的有机污染物氧化降解为二氧化碳和水，并可还原去除重金属离子。但是到达地球表面的太阳光中能激发 TiO_2 的紫外线（$\leqslant$387 nm）只有 5%，而人工 UV 光源相对比较昂贵需要消耗大量的电力，因而在很大程度上限制了该方法的应用。可见光占太阳光总能量的 50%以上，到达地球表面的能量为 1.5×10^{24} J/a，为人类每年消耗的总能量的一万倍，因此利用太阳光中可见光意义重大。人们一直致力于研究新的催化剂和新的光催化方法，以充分利用可见光和提高光催化效率来治理环境污染物。

最近，半导体 TiO_2 光催化降解有毒有机污染物的研究取得了关键性的进展，最突出的一点就是将激发光由 UV 移到了可见区，实现了直接利用太阳能

中绝大部分的可见光降解、矿化污染物。这个长期以来期待的跨越是从 TiO_2 催化剂的改性-非金属 N 掺杂实现的。Asahi [3] 等报道，非金属替换了少量晶格氧带来可见光活性，是一项开创性工作，开辟了一种新的概念，利用 TiN_x 和 TiO_2 带隙的匹配构建可见光激发的光催化剂。非金属掺杂尽管可实现在可见光下激发，有一定的光催化活性，但存在一些问题：①可见光激发的 TiO_2 价带空穴比 UV 激发的空穴氧化性低；②可见光光催化剂的稳定性不理想，这些导致降解污染物的效率降低和污染物矿化不完全。最近这方面的研究取得了重要进展，利用非金属与金属氧化物同时修饰的二元修饰方法[4]，实现了将 TiO_2 的光响应拓宽到可见区同时提高了其在可见区的催化活性。研究表明 B 掺杂到 TiO_2，可实现将 TiO_2 的吸收红移，使催化剂对可见光有了较强的响应，但催化活性不高，当将一定量的 Ni_2O_3 再负载催化剂表面，催化活性有了显著提高（图 1）。

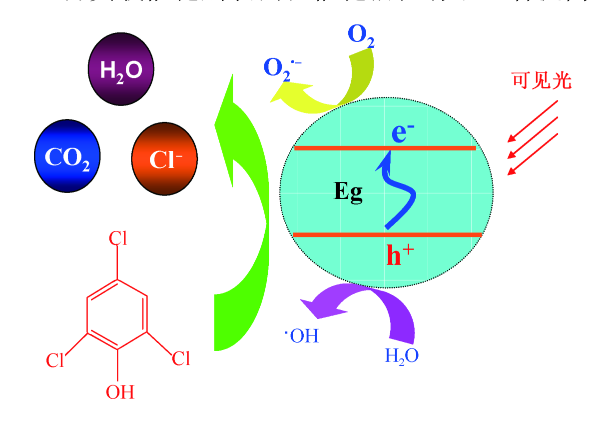


图 1　二元协同改性可见光光催化剂 $Ni_2O_3/TiO_{2-x}B_x$ 降解三氯酚

利用环境友好的氧化剂（H_2O_2 或分子氧）的光催化氧化反应为有毒有机物消除提供了温和及绿色的氧化途径，成为光催化领域的另一个备受关注的研究热点。该领域中 UV/O_3、UV/H_2O_2、Photo-Fenton 都是当前环境污染处理中重要的光氧化技术，但存在以下局限：①反应需紫外线，不利于太阳光的使用；②反应介质有限制，铁易沉降。近年来人们不断对上述方法进行改进，获得重要进展。研究人员将一系列仿生化合物铁的配合物代替 Fenton 反应中的铁离子，实现了把可见光引入体系，提供了一种有效处理废水中有机污染物的新方法[5]。另一项研究表明，将联吡啶铁负载在树脂上，不仅解决了铁易沉降的问题而且在可见光下有催化活性，还可以活化分子氧，高效地降解有毒有机污染物[6]。

以上光催化领域的研究进展对开发新的光催化氧化体系以及消除环境污染物有重要的理论研究意义和实际应用价值。

尽管光催化在环境治理上取得了瞩目的成就，但仍面临严峻挑战，一些生物

难降解的有毒有机污染物成为污染物处理的难题。典型代表物有：全氟辛烷磺酸盐（PFOS/A）、多溴联苯醚（PBDEs）、阿特拉津衍生物（Atrazine）等。这些污染物化学性质稳定，用光催化氧化等现有的环境技术无法降解。因此进一步提高光催化反应效率并探索有效的方法降解这些危害大、难降解的污染物将是一项新时期十分紧迫和重要的任务。

参考文献

[1] Fujishima A, Honda K. Photolysis-decomposition of water at the surface of a irradiated semiconductor [J]. Nature, 1972, 238: 37～38

[2] Zou Z G, Ye J H, Sayama K, Arakawa H. Direct splitting of water under visible light irradiation with an oxide semiconductor photocatalyst [J]. Nature, 2001, 414: 625～627

[3] Asahi R, Ohwaki T, Aoki K, et al. Visible-light photocatalysis in nitrogen-doped titanium oxides [J]. Science, 2001, 293: 269～271

[4] Zhao W, Ma W H, Chen C C, Zhao J C, Shuai Z G. Efficient degradation of toxic organic pollutants with $Ni_2O_3/TiO_{2-x}B_x$ under visible irradiation [J]. J. Am. Chem. Soc., 2004, 126: 4782～4783

[5] Tao X, Ma W H, Zhang T Y, Zhao J C. Efficient photooxidative degradation of organic compounds in the presence of iron tetrasulfophthalocyanine under visible light irradiation [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40: 3014～3016

[6] Ma W H, Li J, Tao X, He J, Xu Y M, Yu J C, Zhao J C. Efficient degradation of organic pollutants using dioxygen activated by resin-exchanged iron (II) bipyridine under visible irradiation [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42: 1029～1032

撰稿人：赵进才
中国科学院化学研究所，jczhao@iccas.ac.cn

水环境中 PPCPs 的微生物转化与降解机制

Microbial Transformation and Biodegradation of PPCPs in Water and Wastewater

随着人们环境意识的增强和环境分析技术的提高，水环境中的新型微量污染物引起了广泛关注[1]。最近十年来，在不同国家和地区的水体中检测到了 ng/L～μg/L 水平的药品和个人护理用品（pharmaceutical and personal care products，PPCPs）[2～6]。目前在废水、地表水、地下水和饮用水中已检测到 80 多种药品及其代谢物，浓度达到 μg/L 水平。这些物质主要包括合成麝香物质、显影剂、抗生素、雌激素、消炎止痛药等。PPCPs 与人类的生活密切相关，主要来源于人群的利用和排泄、养殖、畜牧业及 PPCPs 的工厂剩余物等，通过污水厂的出水排放、径流及垃圾渗滤液的渗透等途径进入水体环境[4,5]。其中，污水厂的出水排放被认为是一条重要的途径。

目前，一般城市污水处理厂均是以去除有机物及一些营养物质为目标而设计建造的，其对 PPCPs 的去除能力有限。一些研究文献报道了在美国、日本、加拿大和欧洲等国家和地区的城市污水厂出水中存在微量的药品、麝香、医用显影剂等剩余物[3～5]。如芬兰的污水处理厂出水中普遍存在下列 5 种药品[7]：布洛芬、普生、酮洛芬、双氯芬酸、苯扎贝特。这 5 种药品的冬季去除率与春季和夏季相比显著下降，平均降低约 25%。冬季污水处理厂出水中药品的总含量最高，可达 2500ng/L，是春、夏季出水含量的 3～5 倍。在我国广州市某城市污水处理厂的出水中，也检测到一定含量的抗生素、多环麝香，其含量在 μg/L 水平[8]。

虽然目前还没有证据表明饮用水中极低浓度的药物会对人类的健康产生直接的危害，但这些活性药物组分在水环境中表现出很强的持久性，增加了对人类和环境的暴露，构成潜在的危险[9]。

微生物转化降解既是自然环境中有机污染物转化的重要途径之一，也是有机污染物污染控制与污染环境修复的有效技术方法[10]。但是 PPCPs 的功能和结构决定了其生物难降解性。表 1 列出了城市污水处理厂经常监测到的 18 种 PPCPs[9]。这 18 种物质涉及两大类，一类是药物，另外一类则是用于护理用品的抗菌剂。在功能上，无论是药物还是抗菌剂都具有一定程度上抑制微生物活性的功能；在结构上，PPCPs 以含氮杂环结构居多，或者氯取代的芳香族类化合物，这类化合物由于氯原子的 p 电子与苯环上的 π 电子形成稳定的共轭体系，与

含氮杂环类化合物类似，具有很强的抗生物降解能力。

表 1 城市污水处理厂常见的 PPCPs[9]

Compound (CAS), therapeutic class	Structure	Compound (CAS), therapeutic class	Structure	Compound (CAS), therapeutic class	Structure
Valproic acid (99-66-1) *Anticonvulsant*		Gemfibrozil (25812-30-0) *Antilipemic Agent*		p-Chlorom-cresol (59-50-7) *Antiseptic Agent*	
Gabapentin (60142-96-3) *Anticonvulsant*		5-Fluorouracil (51-28-8) *Antineoplastic Agent*		Biosol (99-66-1) *Antiseptic Agent*	
Phenobarbital (50-06-6) *Barbiturates*		Naproxen (22204-53-1) *NSAID*		p-Chloro-*m*-xylenol (88-04-0) *Antiseptic Agent*	
Acetaminophen (103-90-2) *NSAID*		Phenytoin (57-41-0) *Anticonvulsant*		Biphenylol (90-43-7) *Antiseptic Agent*	
Diclofenac (15307-86-5) *NSAID*		Secobarbital (76-73-3) *Barbiturates*		Triclosan (3380-34-5) *Antiseptic Agent*	
Ibuprofen (15687-27-1) *NSAID*		Ketoprofen (22071-15-4) *NSAID*		Chlorophene (120-32-1) *Antiseptic Agent*	

近年来，国外研究者针对 PPCPs 的生物降解，提出了应用分子生物学等手段进行降解途径的设计和组装、新代谢途径的创建等方面的研究思路，以扩展微生物利用 PPCPs 的能力、减少有毒中间产物的形成、提高底物通量及其生物可利用性、增加催化活性的稳定性等。这方面的工作有赖于对降解微生物生理生化、遗传学特性的全面认识，也是今后生物降解 PPCPs 研究的重点与热点。具体地说，PPCP 微生物降解与转化有如下策略：

(1) 通过长时间选择压力进行驯化、种群间降解性质粒的接合转移等手段，创建具有高矿化能力的菌团；

(2) 代谢活性的构建，即 PPCPs 降解途径与其类似的结构简单的物质的降解途径结合，将编码简单物质降解的关键酶的基因克隆至 PPCPs 降解菌，并成功表达，获得可完全降解矿化 PPCPs 的系列工程菌株。该类菌株在降解速率、污染物矿化程度上将占有明显优势。

(3) 利用点突变和 DNA 随机拼接技术优化酶功能，提高对 PPCPs 的降解能力，这些技术已成功用于双加氧酶功能的优化。如 Brühmann 报道在 *Burkholderia cepacia*. LB400 和 *Pseudomonas pseudoalcaligenes* KF707 相同 $bphA_1$ 基因间的 DNA 穿梭作用，所产生的联苯双加氧酶可作用于邻/对位取代的 PCBs，其杂合菌株（编码联苯双加氧酶的基因整合在染色体操纵子）能降解多种四氯和五氯 PCBs 以及 PCBs 混合物。

因此，在系统研究 PPCPs 与微生物相互作用及其生物转化降解机制，全面掌握 PPCPs 降解微生物生理生化、遗传学特性的基础上，探索应用 DNA 随机拼接等新技术重组和构建 PPCPs 降解关键酶；探索研究降解途径设计，创建新代谢途径，构建功能优化的基因工程菌。这些研究工作将为污水处理厂中 PPCPs 的微生物降解提供科学依据，进而有效削减水环境中的 PPCPs 浓度。

参考文献

[1] Schwarzenbach R P, Escher B I, Fenner K, Hofstetter T B, et al. The challenge of micropollutants in aquatic systems [J]. Science, 2006, 313: 1072～1077

[2] Buser H R, Poiger T, Muller M D. Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in a lake [J]. Environ. Sci. Technol., 1998, 32: 3449～3456

[3] Halden R U, Paull D H. Co-occurrence of triclocarban and triclosan in U. S. water resources [J]. Environ. Sci. Technol., 2005, 39: 1420～1426

[4] Loraine G A, Pettigrove M E. Seasonal variations in concentrations of pharmaceuticals and personal care Products in drinking water and reclaimed wastewater in Southern California [J]. Environ. Sci. Technol., 2006, 40: 687～695

[5] Singer H, Muller S, Tixier C, et al. Triclosan: occurrence and fate of a widely used biocide in the aquatic environment: field measurements in wastewater treatment plants, surface waters and lake sediments [J]. Environ. Sci. Technol., 2002, 36: 4998～5004

[6] Stackelberg P E, Furlong E T, Meyer M T, et al. Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water treatment plant [J]. Sci. Tot. Environ., 2004, 329: 99～113

[7] Vieno N M, Tuhkanen T, Kronberg L. Seasonal variation in the occurrence of pharmaceuticals in effluents from a sewage treatment plant and in the recipient water [J]. Environ. Sci. Technol., 2005, 39: 8220～8226

[8] 周海东，黄霞，文湘华. 城市污水中有关新型微污染物 PPCPs 归趋研究的进展 [J]. 环境工程学报，2007，1：1～9

[9] Yu J T, Bouwer E J, Coelhan M. Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent [J]. Agri. Wat. Manage. 2006, 86: 72～80

[10] Briones A, Raskin L. Diversity and dynamics of microbial communities in engineered environments and their implications for process stability [J]. Current Opinion in Biotechnol., 2003, 14: 270～276

撰稿人：俞汉青

中国科学技术大学化学与材料科学学院，hqyu@ustc.edu.cn

机动车尾气催化净化

Catalytic Purification of Motor Vehicle Exhaust

机动车的使用在带给人类便捷与舒适的同时，也对大气环境造成了巨大的污染。随着机动车数量的快速增长，其排放的污染物在城市大气污染中的分担率越来越高。西方国家从 20 世纪 60 年代开始进行汽油车尾气催化净化的研究，70 年代中期开始安装含有 Pt-Pd 的氧化型催化剂[1]，主要目的是控制 CO 和 HC 排放，并通过废气再循环（EGR）方法来减少 NO_x 的排放。目前，汽油车排气后处理技术的核心是 80 年代以来逐步成熟起来的三效催化（TWC）技术[2]。然而，三效催化转化器的工作状态与发动机的空燃比密切相关，三效催化转化器必须在理论空燃比附近才能正常工作。利用氧传感器的电喷系统可以精确控制汽油发动机在理论空燃比工作，所以能同时催化净化 CO、HC 和 NO_x 的三效 Pt-Rh 贵金属催化剂开始在汽车制造业大规模使用。

汽车尾气排放的主要污染物是 HC、CO 和 NO_x，其中 HC 和 CO 是还原性气体，NO_x 是氧化性气体。在三效催化剂的作用下，汽车尾气中各气体组分会发生如下反应：

（1）与氧气反应（氧化反应）

$$C_mH_n + (m + 0.25n)O_2 \rightarrow mCO_2 + 0.5nH_2O$$

$$CO + 0.5O_2 \rightarrow CO_2$$

$$H_2 + 0.5O_2 \rightarrow H_2O$$

氧化反应发生在理论空燃比和贫燃情况下。

（2）与氮氧化物发生还原反应（氧化/还原）

$$CO + NO \rightarrow 0.5N_2 + CO_2$$

$$C_mH_n + 2(m + 0.25n)NO \rightarrow (m + 0.25n)N_2 + 0.5nH_2O + mCO_2$$

$$H_2 + NO \rightarrow 0.5N_2 + H_2O$$

氮氧化物的还原反应发生在理论空燃比和富燃情况下。

贵金属元素 Pt、Rh 和 Pd 在三效催化剂中起着关键的作用，上述的三效催化反应主要在 Pt、Rh 和 Pd 原子组成的原子簇或活性中心上进行。然而，贵金属资源匮乏导致价格昂贵，使三效催化剂面临着制造成本迅速提高的挑战。长期以来人们一直在寻求廉价而活性持久的新型催化剂材料，以替代三效催化剂中的贵金属。从 20 世纪 60 年代至今，人们进行了大量非贵金属催化剂的研究，特别是对 Cu、Cr、Fe、Co 和 Ni 等催化剂进行了比较深入的研究，但其催化净化效

果均不如贵金属。再加上排放法规日益严格，所以到目前为止汽车工业仍不得不选择贵金属。但从长远来看，替代贵金属催化剂的研究还是有着深远的意义，一旦得到突破，其产生的影响将是非常巨大的。在最终解决贵金属替代问题之前，许多研究者也在致力于研究提高贵金属负载分散度的方法，以降低贵金属的用量，抑或开发全 Pd 三效催化剂，以减少对 Pt 和 Rh 的依赖。

此外，三效催化技术还面临着解决汽车冷启动污染排放控制、催化剂高温老化和中毒失活等问题。针对这些问题，目前主要进行的研究有：①耐高温稳定 γ-Al_2O_3 载体研制；②CeO_2-ZrO_2 固溶体储氧材料研制；③密偶催化剂（close-coupled catalyst）研制；④电加热催化剂的金属蜂窝技术开发；⑤HC 捕获技术开发，等等。

通过以上的技术进步，汽油车尾气后处理技术正在向新的超低排放催化净化技术方向发展。

柴油车和稀燃汽油车尾气排放控制中 NO_x 的消除是最重要的课题之一。目前 NO_x 的主要消除方法是选择性催化还原法（SCR）和 NO_x 储存还原（NSR）技术。NH_3-SCR 技术，即以尿素或氨水作为还原剂，在催化剂的作用下选择性地将 NO_x 还原成无毒无害的氮气和水，该技术的关键部分就是催化剂的开发。目前商用的催化剂体系主要是 V_2O_5-WO_3(MoO_3)/TiO_2，其优点是具有较高的 SCR 活性、抗 SO_2 中毒性能较好。但该体系的使用温度多为350～430℃，催化剂热稳定性差且操作温度窗口窄[3]；当温度高于 400℃时，会生成副产物 N_2O，造成 N_2 选择性降低。此外，催化剂体系中的 V_2O_5 对生物体有毒，无论是在催化剂运行过程中的脱落还是催化剂失活后的回收都会对环境和人体造成一定程度的危害。目前已开发的 Mn 基、Fe 基和 Ce 基等中低温 NH_3-SCR 催化剂体系，均在一定程度上解决了钒钛催化剂体系的缺点，但是距离实际的工业化还有很长的一段路要走。开发出新型钒基替代型催化剂体系，并考虑到实际工业应用中的复杂条件，完善催化剂制备、成型等技术，以期能够实现产业化，这应该是今后研究的主要内容。以乙醇替代尿素作为还原剂与 Ag/Al_2O_3 催化剂体系匹配，选择性催化还原 NO_x 也是研究热点之一，但催化剂的低温活性和耐久性仍有待提高。同时，与 SCR 催化剂开发并重的还有前置预氧化催化剂、尿素水解催化剂及后置氧化催化剂的研究。如何将各种功能的催化剂体系集成，更加高效地净化柴油车和稀燃汽油车尾气，将是该课题发展的主要方向。

NSR 技术最早是由日本丰田公司发明并加以应用的[5]，典型的 NSR 催化剂组成包括贵金属、碱金属或碱土金属、载体三部分，以 Pt-Ba/Al_2O_3 为代表。在富氧条件下，NSR 催化剂上的贵金属组分将 NO 氧化成 NO_2，然后 NO_2 再与 Ba 基储存材料反应生成硝酸盐，使尾气中的 NO_x 在催化剂上得到储存。在 NO_x 储存饱和之前，将尾气排放条件切换成富燃（或理论空燃比）条件，在短暂的富燃过程中，催化剂表面形成的硝酸盐会迅速分解，释放出的 NO_x 依照三效催化反

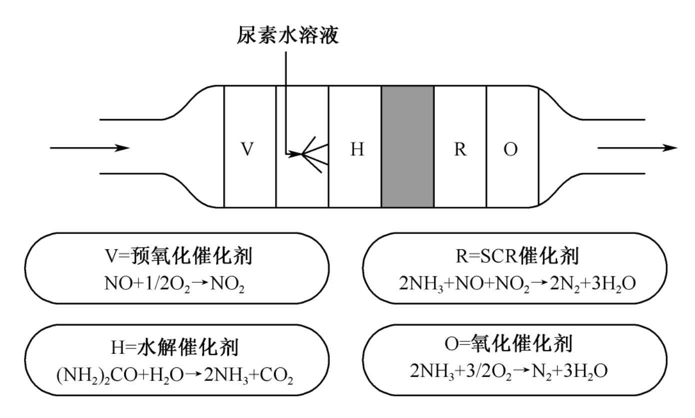


图 1 Urea-SCR 体系的 VHRO 模型[4]

应方式得到去除，即利用尾气中 HC、CO 和 H_2 作为还原剂将 NO_x 还原成 N_2，同时催化剂的 NO_x 储存容量得到恢复。硫中毒和高温热劣化是导致 NSR 催化剂失活的主要因素[6]。在储存阶段，SO_2 会与 NO_x 竞争吸附到储存位上，且形成的硫酸盐比硝酸盐更加稳定，导致催化剂储存容量丧失。虽然硫中毒催化剂可通过高温还原得以再生，但是高温又会导致 Pt 颗粒烧结长大，使得 Pt 利用率降低。因此，开发具有较好抗硫性能和抗烧结能力的新型 NSR 催化剂以及探索适当的使用条件将成为今后 NSR 技术的发展方向。

参 考 文 献

[1] Twigg M V. Twenty-five years of autocatalysts [J]. Platinum Met. Rev., 1999, 43 (4): 168～171

[2] Heck R M, Fattauto R J. Automobile exhaust catalysts [J]. Appl. Catal. A, 2001, 221: 443～457

[3] Busca G, Lietti L, Ramis G, et al. Chemical and mechanistic aspects of the selective catalytic reduction of NO_x by ammonia over oxide catalysts: A review [J]. Appl. Catal. B: Environ., 1998, 18: 1～36

[4] Koebel M, Elsener M, Kleemann M. Urea-SCR: a promising technique to reduce NO_x emissions from automotive diesel engines [J]. Catal. Today, 2000, 59: 335～345

[5] Matsumoto S. DeNO_x catalyst for automotive lean-burn engine [J]. Catal. Today, 1996, 29: 43～45

[6] Epling W S, Campbell L E, Yezerets A, et al. Overview of the fundamental reactions and degradation mechanisms of NO_x storage/reduction catalysts [J]. Catal. Rev., 2004, 46 (2): 163～245

撰稿人：贺 泓

中国科学院生态环境研究中心，honghe@rcees.ac.cn

环境应用功能性纳米的材料设计和构效关系

Structure-Function Relationship of Nanomaterials for Environmental Application

1981年IBM公司苏黎世研究所的Bining G和Rohrer H发明隧道显微镜后，便诞生了一门以0.1～100nm尺度为研究对象的前沿学科——纳米科学技术（nanoscale science and technology）。从此，全世界掀起了纳米材料和纳米技术的研究热潮。纳米材料（nanostructured materials）因其尺寸上的微观性，产生了常规颗粒所不具备的效应，如小尺寸效应（体积效应），量子尺寸效应，宏观量子隧道效应，表面效应等。因此，在材料、医学、生物工程及环境保护等方面有着广阔的应用前景。

目前随着我国经济的快速发展，各种环境污染问题日益严重。除了常规的污染物外，持久性有机污染物（POPs）、持久性有毒物质（PTS）、个人护理品（PPCPs）等难降解性有机污染物已成为环境中常见污染物。虽然这些有机污染物的浓度很低（一般在ng/L～μg/L），但种类繁多，不易降解，大部分本身具有毒性，部分具有“三致”作用，或内分泌干扰效应，因此其对人类的健康构成潜在的威胁。随着我国可持续发展战略的实施、以及加入WTO和POPs公约，低浓度、难降解的有机污染物的处理成为环境领域中亟待解决、关系我国人民健康和国家环境安全的重要问题和技术难题，同时使得痕量有机污染物的检测和分析成为污染治理的重要基础和保障。而常规的处理技术和分析方法难以达到理想的要求，因此迫切需要研究快速和高效的环境检测和污染控制新方法、新原理。

鉴于如前所述的优异特性，纳米材料的研究为解决传统的环境检测和治理方法技术难题提供了新的契机，其在环境领域的应用主要涉及以下两个方面：①难降解有机污染物的净化；② 高灵敏度、高性能的环境检测用传感器的制备。目前在环境领域极具应用价值的纳米材料包括碳纳米材料（如金刚石、碳纳米管等）和半导体纳米材料（如TiO_2、ZnO、WO_3等），目前均可制备出各种不同的纳米功能和形貌（如管状、棒状、片状等）[1,2]。这种具有不同功能、不同形貌的材料为不同环境功能目的的实现提供了可能。

近年来，许多学者针对功能性纳米材料制备及其在环境领域的应用进行了积极探索和尝试，取得了一系列创新性研究成果。

在污染物治理方面：① 碳纳米材料。主要利用碳纳米管（CNTs）优良的电

子传导性、特殊吸附及脱附性能、比表面积大等优点以及硼掺杂的金刚石膜电极（BDD）较高的析氧电位，实现污染物的吸附、电催化氧化/还原降解和检测。研究发现，CNTs上氧化还原反应的交换电流密度是石墨的五倍以上[3]。在没有传质影响的条件下，BDD电极上对污染物的氧化电流效率明显优于其他常规电极材料[4]。因而CNTs和BDD电极成为实际废水处理时优异的电极材料。②半导体纳米材料。研究主要集中在通过控制纳米材料的合成方法，表面或体相修饰，优化反应条件，纳米材料复合等手段来改变纳米材料的形貌、晶型及能带结构，从而提高电子得失能力和氧化还原性，提高催化效率，改善污染物在催化剂表面的吸附性能，提高对可见光的利用率，实现对污染物的高效去除。例如，将纳米 TiO_2、ZnO等制备成有序纳米管状、棒状阵列结构，可以避免粒子团聚，同时比表面积较大，特别是将其作为有序纳米阵列电极，可以在一定的偏电压条件下，有效分离光生电子和空穴，对有机物的降解效率明显优于纳米膜电极结构[5]。Grimes等研究发现，不同条件下形成的 TiO_2 纳米管形貌不同，其光催化活性也不相同[6]。同时，Fe、V、Cr等金属离子，C、N、B等非金属元素掺杂到纳米 TiO_2 中，可以扩展光催化的光谱响应范围，提高可见光利用率。掺杂元素的种类、掺杂量以及制备方式等对纳米材料的光催化性能均有影响[7,8]。

在污染物识别、分析与传感方面：CNTs、TiO_2 等纳米材料具有优异的吸附特性和电子传导性，结合电化学、光学等传导原理，现已开发出以CNTs为电极的葡萄糖传感器和其他酶电极（过氧化物酶、有机磷化物水解酶和碱性磷酸酶

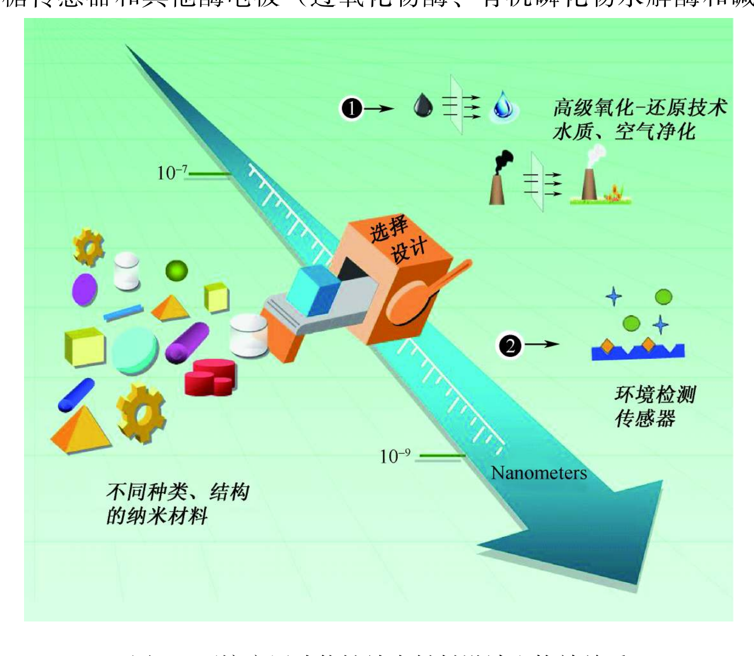


图1　环境应用功能性纳米材料设计和构效关系

等)，以BDD膜为电极的COD化学传感器，以及可对痕量有机污染物实现快速、灵敏检测的系列传感器[9]。

这些研究进展反映出纳米材料在环境领域应用的可行性和广阔的前景。然而，我们仍然没有掌握微纳米材料的结构和具体环境功能目标之间的关系，这不仅制约了微纳米材料的设计和制备技术的发展，也影响了纳米材料在环境领域中的实际应用。针对环境复杂性，如何设计、制备具有明确环境功能的纳米材料，充分发挥纳米材料的功能，实现高效、快速的环境检测和控制成为需解决的重要科学问题。这一科学问题的解决将对形成基于纳米材料的污染控制和环境检测新技术具有重要的科学价值。

参 考 文 献

[1] Frank S, Poncharal P, Wang Z L, et al. Carbon nanotube quantum resistors [J]. Science, 1998, 280: 1744～1746

[2] Tian Z R, Voigt J A, Liu J, et al. Biomimetic arrays of oriented helical ZnO nanorods and columns [J]. Journal of the American Chemical Society, 2002, 124: 12954～12955

[3] Britto P J, Santhanam K S V, Rubio A, et al. Improved charge transfer at carbon nanotube electrodes [J]. Advanced Material, 1999, 11 (2): 154～157

[4] Panizza M, Cerisola G. Application of diamond electrodes to electrochemical processes. Electrochimica Acta , 2005, 51: 191～199

[5] Quan X, Yang S G, Ruan X L, et al. Preparation of titania nanotubes and their environmental applications as electrode [J]. Environmental Science and Technology, 2005, 39: 3770～3775

[6] Mor G K, Varghese O K, Paulose M, et al. A review on highly ordered, vertically oriented TiO_2 nanotube arrays: Fabrication, material properties, and solar energy applications [J]. Solar Energy Materials & Solar Cells, 2006, 90: 2011～2075

[7] Asahi R, Ohwaki T, Aoki K, et al. Visible-light photocatalysis in nitrogen-doped titanium oxides [J]. Science, 2001, 293: 269

[8] Khan S U M, Al-shahry M, Ingler Jr W B. Efficient photochemical water splitting by a chemically modified n-TiO_2 [J]. Science, 2002, 297: 2243

[9] Pejcic B, Eadington P, Ross A. Environmental Monitoring of Hydrocarbons: A Chemical Sensor Perspective [J]. Environmental Science and Technology, 2007, 41 (18): 6333～6342

撰稿人：全　燮

大连理工大学环境与生命学院，quanxie@dlut.edu.cn

纳米金催化作用及在环境中的应用

Nano Gold Catalysis and Its Applications in Environment

金是79号元素，位于元素周期表第六周期、第11族（也称IB族），与Cu、Ag同处一族，也与Pt、Hg处同一周期。图1给出了金在元素周期表中的位置及其重要的物理常数。金的核外价电子构型为$5d^{10}6s^{1}$，5d轨道处于全充满状态，并且其第一电离能明显高于同族的Cu、Ag两种元素，通常条件下很难失去电子，因此长期被人们看成是化学惰性的金属元素。

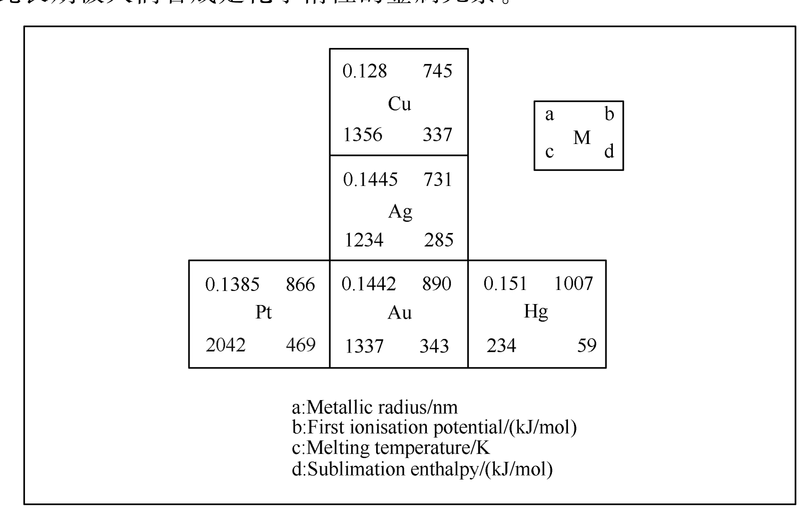


图1　金在元素周期表中的位置及一些重要的物理常数

1973年，Bond等首先将SiO_2负载的Au催化剂用于1-戊烯、丁二烯等烯烃的催化加氢，但因催化活性低而未引起人们的关注。金真正成为一种催化材料得益于20世纪80年代英国的Hutching研究小组和日本的Haruta研究小组各自独立的开拓性研究工作。前者预言并证实负载在活性炭上的金催化剂对乙炔与HCl反应生成氯乙烯显示出比$HgCl_2$/C催化剂活性更高、稳定性更好的催化性能，而后者则发现分散在过渡金属氧化物上的金催化剂对低温CO氧化具有很高的催化活性。此后金催化剂的研究开始引起人们的关注，纳米金催化的研究与应用呈现出不断深入和更加广泛的应用前景，特别是在环境领域。图2清楚地反映了近年来金催化剂的研究呈现几何增长的态势。

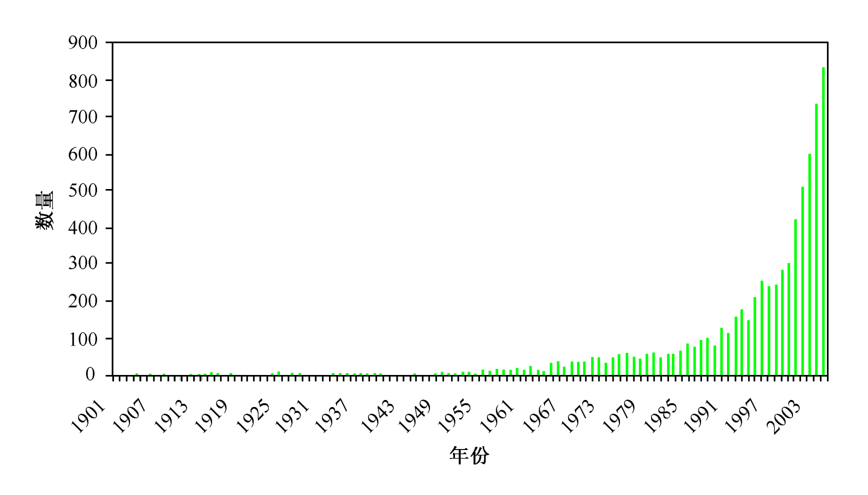


图 2 1901～2006 年关于金催化剂的研究论文数

目前已证实：纳米金催化剂在低温 CO 氧化、水汽变换、丙烯环氧化、有机物液相选择氧化、不饱和醛的选择加氢、烃类的催化燃烧等涉及燃料电池、污染控制、化学合成、局部环境空气净化诸多领域显示出良好的催化性能。一种原本惰性的金属元素，当采用特定的制备方式并以纳米尺寸分散在一些载体上，竟具有非常好的催化性能，这本身就具有非常重要学术意义。工业界对纳米金催化剂的应用前景极为看好，世界黄金组织不仅定期出版 *Gold Bull* 和 *CatGold News* 两种专业学术期刊，资助召开定期的国际学术研讨会（Gold 2001，2003，2006），而且设立 GROW（Gold Research Opportunities World-wide）专项研发基金资助世界范围内纳米金催化剂的研发项目。黄金生产大国南非于 2001 年设立 Au TEK 项目，欧盟设立 AURICAT 网络计划，美国计划每年投入巨资用于包括金在内的贵金属催化材料的研究开发。自 1998 年以来，我国国家自然科学基金委员会每年均资助一定数量的涉及纳米金催化剂制备、表征与应用的基础研究课题。

影响金催化性能的因素比较多，如制备方法、载体选择、活性分散、试验操作等。因此有关纳米金催化材料的制备科学仍然是一个有待深入的重要研究课题。有关三维结构、尺寸可控、水溶性纳米金、新的催化反应性质是目前研究的热点。另外有关金催化作用的本质、活性机理也是不完全确定的，缺乏直接的实验证据。虽然几乎每年都有有关纳米金催化作用学术论文发表在 *Science*，*Nature*等国际著名刊物上，但其金属性与离子性催化活性中心、还原态与氧化态、纳米量子效应还是化学结构效应的争论还在继续，理论模拟与实验结果存在一定的差异，因而对纳米金催化本质进行深入的研究与探讨，亦具有重要的理论

意义和实际价值。

关于纳米金催化的基础研究已经具有一定的广度和深度，然而纳米金催化剂离真正的应用和工业化生产还有一段距离。目前唯一作为产品使用的就是除臭剂，从 1992 年起，整体式 Au/Fe_2O_3 催化剂在日本已经被用于厕所除臭。在较低的温度下，金催化剂可用于臭氧的催化分解、微量乙烯的催化氧化，可以将恶臭气体三甲胺分解为无害的 N_2。作为污染控制的金催化剂还可以用于空气净化以及其他挥发性有机污染物的处理等方面。在液相选择氧化方面，金催化也有可能实现工业化。尤其对于乙烯的氢氧化反应，纳米金催化剂的活性明显优于其他工业化催化剂，很有希望在不久的将来替代现有的汞催化剂，另外纳米金催化剂可以用于合成尿素 CO_2 原料气的催化除氢。

纵观国际上有关纳米金催化作用的研究，虽然是目前研究的热点方面，也取得了一些重要的研究进展，预示着有不断增长与更加广泛的应用前景，但是一些关键性科学问题依然没有解决，机遇与挑战并存。

首先是纳米金催化作用的本质，化学性质不活泼的金在特殊状态（特别是处于纳米级高分散的状态）下，竟能成为良好与独特的催化材料，这本身就是对现有催化材料科学和催化理论的挑战。从多学科角度审视纳米金催化性质、催化作用、催化本质及应用等方面的问题，在微观表（界）面的层次上深入探讨纳米金催化作用的本质是发展的趋势。

其次是纳米金催化剂的制备与规模化。对于负载型金催化剂而言，只有当金粒子的粒径在一定的范围内时（2～5nm），催化剂才可能具有较好的活性。因此纳米金催化剂对制备条件的要求较高，纳米金催化剂的制备受到很多参数的影响，如 pH、温度、老化时间等，重现性比较差。此外，工业上通常使用的浸渍法对制备高活性的纳米金催化剂基本上是无效的，因此纳米金催化剂的规模化生产难以突破。关于制备方法的改进以及新制备方法的探索，仍然是一个需要重点解决的问题。

最后是纳米金催化剂的失活。高活性的纳米金催化剂在空气中长期存放会出现失活现象。纳米金催化剂的失活可能由于纳米金粒子的团聚，金电子特性的变化，表面碳酸根物种的形成等诸多因素造成，失活问题是目前妨碍纳米金催化剂应用推广的一个重要问题。

对于纳米金催化的研究与应用还处于初级阶段，可以预计在不久的将来纳米金催化作用本质、金催化剂工业应用必将有突破性进展。新型纳米金催化技术也将不断涌现，并创造巨大的经济价值。

参 考 文 献

[1] Bond G C, Sermon P A, Webb G, et al. J Chem Soc Chem Commun, 1973, 444

[2] Hutchings G J. J Catal，1985，96：292
[3] Haruta M，Kobayashi T，Sano H，Yamada N. Chem Lett，1987，16：405
[4] Hutchings G J. Gold Bull，1996，29：123
[5] Haruta M. Catal Today，1997，36：153
[6] Bond G C，Thompson D T. Gold Bull，2000，33：41
[7] Bond G C，Thompson D T. Cat Rev-Sci Eng，1999，41：319
[8] Cortie M B，Lingen E van der. Mater. Forum，2002，26：1
[9] Hashmi A S K，Hutchings G J. Angew Chem Int Ed，2006，45：7896
[10] Wang D H，Cheng D Y，Hao Z P，Shi X C. Nano-gold catalysts and applications. National Defense Industry Press，2006
[11] Li J J，Ma C Y，Xu X Y，Yu J J，Hao Z P，Qiao S Z. Efficient elimination of trace ethylene over nano gold catalyst under ambient conditions. Environ. Science Technology，2008，42：8947～8951

撰稿人：郝郑平
中国科学院生态环境研究中心，zpinghao@rcees.ac.cn

污染场地的化学强化修复

Chemical-Enhanced Remediation of Contaminated Sites

土壤是人类赖以生存的重要自然资源之一。由于大气干湿沉降、污水灌溉、化肥农药使用等，我国及全球许多地方土壤污染日趋严重，主要污染物包括多环芳烃（PAHs）、有机农药、多氯联苯（PCBs）、重金属等。我国土壤污染范围大、涉及面广，并呈现加重的趋势[1]，对人群健康的影响已经或正在显露出来。目前，我国约有1/5耕地受到不同程度的污染，其中农药污染土壤约1.4亿亩（1亩=666.6m^2），重金属污染土壤超过3亿亩。土壤污染已从局部蔓延到区域，从城市延伸到郊区、乡村，从单一污染扩展到复合污染。如浙江台州等地变压器拆卸回收引起土壤PCBs污染；钢铁、冶金、焦化、火力发电等企业周围的农田土壤普遍存在PAHs、重金属等的复合污染；石油开采、输送、加工、储存过程中易造成土壤/场址的石油烃类污染；爆炸物生产、使用则可造成土壤TNT等的污染。此外，我国城市化进程中，许多污染企业先后迁至城外，留下的污染场址亟待修复。因此，修复污染土壤/场址已成为国内外土壤和环境科学界共同关注的热点问题之一[2,3]，急需探明污染土壤/场址的修复技术原理，开发经济、高效、快速、安全的污染土壤/场址修复的实用技术，以确保土地资源的高效可持续利用。

污染土壤/场址修复技术主要有物理修复、化学修复、生物修复（微生物修复、植物修复、植物-微生物联合修复）、化学与生物相结合的修复等[2~5]。

化学修复最常用的是在污染土壤中添加某种化学物质，与污染物发生氧化还原等反应，将污染物从土壤中分离、降解或转化成低毒的化学形态。已有人将表面活性剂增溶洗脱原理应用到污染土壤/场址修复中，建立了表面活性剂增效修复技术（surfactant-enhanced remediation，SER）；但修复过程中，如不能及时回收处理表面活性剂和增溶洗脱进入土壤溶液的污染物，易造成地下水等环境介质的次生污染。因此，筛选高效、安全的表面活性剂/混合表面活性剂，减少或消除其在土壤中的吸附/沉淀损失及生态风险是SER技术成功的关键[6]；建立预测土壤污染物增溶洗脱效率的数学模型、优化调控增溶洗脱过程是该修复技术需要解决的难题；而有关土壤重金属-有机物复合污染修复的研究仍非常少。

微生物修复通常是利用土壤微生物降解有机污染物。由于土著微生物降解持久性有机污染物的效率较低，因而微生物修复通常需要引入经筛选、驯化的专性

微生物或基因工程菌来降解土壤有机污染物。微生物修复成本低、处理效果好、无二次污染，但引入的外来菌一般只能降解特定的有机污染物，且易受到土著微生物的竞争，只有大量接种才能形成优势菌种，易对土壤微生态环境产生不利的影响。因此，大量引入专性微生物或基因工程菌有较大的生态风险。

植物修复污染土壤/场址是当前国内外关注的研究热点之一[2,3,5]，研究重点主要集中在筛选或培育超积累植物、提高重金属生物有效性，以修复重金属污染土壤。如何筛选生物量大的超积累植物、选择合适的淋洗剂，进一步强化植物修复重金属污染土壤的效率仍是该修复技术需要解决的难题。在有机污染土壤修复方面，人们重点研究植物修复有机污染土壤的效率及机理，特别是土壤根际微生物的作用及机制。但由于土壤-植物-微生物系统的复杂性，特别是土壤对有机污染物的吸附作用，普遍存在微生物降解有机污染物效率较低、植物吸收积累有机污染物效率很低等问题。因此，无论是微生物修复、植物修复，还是植物-微生物联合修复污染土壤的效率相对较低，急需构建化学强化植物-微生物联合修复污染土壤的新技术，以解决污染土壤/场址修复的关键科学技术问题。

化学强化修复污染土壤中最具潜力的是表面活性剂增效生物修复技术（surfactant -enhanced bioremediation，SEBR）。它是利用表面活性剂等增效试剂的增溶作用和增流作用，将吸附在土壤上的污染物解吸出来，并增溶到土壤溶液中，改善污染物的生物可利用性，由此提高污染土壤修复的效率（图 1）。因此，增溶洗脱是污染土壤修复的前提。研究发现土壤中加入少量表面活性剂，能增强土壤吸附固定有机污染物[7]，降低其在土壤-植物间的迁移积累；若加入较多量的表面活性剂则可增溶洗脱土壤有机污染物，并显著提高微生物降解、植物吸收积累的效率。

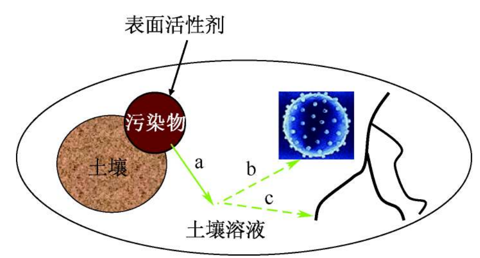


图 1　表面活性剂强化植物-微生物联合修复有机污染土壤示意图

a：表面活性剂增溶洗脱；b：促进微生物降解；c：强化植物吸收

改善生物可利用性是表面活性剂等化学试剂增效生物修复有机污染土壤的关键。国内外学者在表面活性剂强化微生物降解有机污染物方面做了大量研究工作[8~10]，但主要研究溶液体系中表面活性剂强化微生物降解有机污染物的作用和机理，表面活性剂强化修复有机污染土壤的研究也取得一些进展，但仍基本停

留在实验室阶段。同时目前普遍使用的单一表面活性剂，易在土壤上产生吸附/沉淀损失，降低其增溶洗脱土壤有机污染物的效率[6]。而表面活性剂强化微生物降解土壤有机污染物的作用机理及规律仍不太清楚。此外，若表面活性剂增溶洗脱土壤有机污染物的速度高于微生物降解/植物吸收积累的速度，则易造成有机物的二次污染。因此，如何调控优化表面活性剂等化学试剂强化微生物修复污染土壤过程，是化学强化修复污染土壤/场址需解决的关键问题之一。

调控优化表面活性剂等化学试剂增溶洗脱-强化植物-微生物联合修复污染土壤的过程，即根据土壤污染的程度，特别是土壤的基本性质，选择环境友好的增效试剂，将吸附态污染物适度增溶洗脱到土壤溶液中，并调控进入土壤的增效试剂浓度，以最大限度地同时提高植物吸收积累和微生物利用污染物的效率，减少表面活性剂等增效试剂的用量、消除其生态风险，并建立预测修复效率的数学模型，是化学强化植物-微生物联合修复污染土壤/场址急需要解决的关键问题。

未来的研究方向主要包括：

（1）污染物的生物有效性及污染土壤修复基准；

（2）污染物在土壤-植物间迁移转化的过程调控及农产品安全；

（3）植物-微生物联合修复污染土壤的新技术及化学调控机理；

（4）化学强化修复重金属-有机物复合污染土壤的新技术原理；

（5）污染场址的绿色修复技术及工程化应用。

参 考 文 献

[1] Xu S，Liu W，Tao S. Emission of polycyclic aromatic hydrocarbons in China. Environ Sci Technol，2006，40：702～708

[2] Schnoor J L，Licht L A，McCucheon S C，et al. Phytoremediation of organic and nutrient contaminants. Environ Sci Technol，1995，29：318A～323A

[3] Wu Y C，Luo Y M，Zou D X，et al. Bioremediation of polycyclic aromatic hydrocarbons contaminated soil with Monilinia sp.：degradation and microbial community analysis. Biodegradation，2008，19：247～257

[4] Zhou，M，Rhue R D. Screening commercial surfactants suitable for remediating DNAPL source zones by solubilization. Environ Sci Technol，2000，34：1985～1990

[5] Singer A C，Smith D，Jury W A，et al. Impact of the plant rhizosphere and augmentation on remediation of polychlorinated biphenyl contaminated soil. Environ Toxicol Chem，2003，22：1998～2004

[6] Yang K，Zhu L，Xing B. Enhanced soil washing of phenanthrene by mixed solutions of TX100 and SDBS. Environ Sci Technol，2006，40：4274～4280

[7] Zhu，L，Chen B，Tao S，et al. Interactions of organic contaminants with mineral-adsorbed surfactant. Envrion Sci Technol，2003，37：4001～4006

[8] Guha S，Jaffé P R，Peters C A. Bioavailability of mixtures of PAHs partitioned into the micellar phase of a nonionic surfactant. Environ Sci Technol，1998，32：2317～2324
[9] 宋玉芳，孙铁珩，许夏华. 表面活性剂 Tween80 对土壤中多环芳烃生物降解的影响. 应用生态学报，1999，10：230～232
[10] Zhao B，Zhu L，Li W，et al. Solubilization and biodegradation of phenanthrene in mixed anionic-nonionic surfactant solution. Chemosphere，2005，58：33～40

撰稿人：朱利中　陈宝梁
浙江大学环境科学系，zlz@zju.edu.cn

微量元素在生物体内的协调与拮抗

Cooperation and Inhibition between Trace Elements in Biological System

生物体在生命过程中需要从环境中吸收多种微量元素。生物体内的微量元素可以分成必需元素，非必需元素和有毒元素三大类。体内微量元素之间存在着奇妙的相互作用关系。

首先，在必需元素之间存在了协调与拮抗的复杂相互作用。例如铁和铜在体内构成了十分有趣的一对微量元素。一些研究者借用了一本畅销书《男人来自火星，女人来自金星》的书名来表述 Cu 和 Fe 的关系——“Fe 来自火星，Cu 来自金星”。这个比喻生动地表述了生物体内 Cu 与 Fe 相映相随的下列关系：

（1）Cu 和 Fe 是一对具有类似作用的微量元素。在生物体内的氧运载蛋白、氧化还原酶和电子传递蛋白都使用 Cu 或 Fe 作为活性中心，但是不同的生物物种、不同的细胞、乃至不同的细胞器对元素的选择却是不同的。例如，哺乳动物的血是红色的，这是因为在它们的红细胞里是用含铁的血红蛋白（Hb）来运载 O_2；而很多低等海洋生物如鲎、乌贼、螃蟹等的血是蓝色的，因为这些生物体内存在的是一种含铜的氧载体——血蓝蛋白。再如，单胺氧化酶（MAO）和细胞色素 P450（CYP）都是肝脏药物代谢中重要的氧化酶，但 MAO 的活性中心是 Cu，而 CYP 则是血红素 Fe，等等。人们不太清楚，为什么生物有些时候选择 Fe，却有些时候选择 Cu。其原因有可能与 Fe 和 Cu 电子传递（导电性）的能力和机制差异有关。

（2）Cu 调节体内的 Fe 移动（mobilization），如同“妻子”掌握“丈夫”的动向一样。研究发现，在哺乳动物和人的 Fe 吸收和转运过程中，要经历多次的 $Fe^{III} \leftrightarrows Fe^{II}$ 的转变，其中需要多种的含铜氧化酶（如铜蓝蛋白等）催化进行。机体如果缺乏铜，可以导致铁吸收和体内转运不良，后者可能与某些病理性铁积累有关，因为细胞和组织中多余的 Fe 不能被运出来。

在生物体内，Cu 和 Fe 的转运机制显然存在许多平行之处[1]。实际上，生物体在转运这些金属离子的过程中，需要严格地控制其游离型离子（free metal ion）的浓度（有观点认为细胞中游离离子的浓度不超过 1 atom/cell）。金属离子在体内的转运过程称为金属流通（metal trafficking）。细胞对金属离子转运的有效控制是通过各种金属转运蛋白（如 DMT1，Ctr1，Ferroportin，某些水

通道蛋白等等）实现的，有关研究是目前生物医学和生物化学都十分关注的问题[3]。

Zn^{2+} 与 Cu、Fe 构成了体内必需微量元素的“三驾马车”。但 Zn^{2+} 不像 Cu、Fe 有氧化数的变化，其生理作用与 Cu、Fe 的也似乎完全不同。Zn^{2+} 公认为主要来维持蛋白的特定结构，如“锌指”结构。具有“锌指”结构的蛋白质主要是转录因子；转录因子控制细胞的基因表达。此外，Zn^{2+} 也存在于一些酶中，如碳酸酐酶和羧肽酶等。Zn^{2+} 发挥了酸碱催化中心的功能。表面上，Zn 似乎与主要参与氧化还原反应的 Cu、Fe 没有关系，但是 Zn^{2+} 在生物体内似乎具有平衡 Cu、Fe 功能的作用。组织内 Cu、Fe 异常积累可以导致细胞活性氧物种（ROS）的升高，从而造成机体氧化应激（oxidative stress）和疾病。Zn 则拮抗这种氧化应激[4]，其作用和 Cu、Fe 的螯合剂有些类似。Cd^{2+} 是 Zn^{2+} 的公认的拮抗剂，Cd^{2+} 在金属离子中具有最强的导致细胞 ROS 升高的能力。在金属离子与 ROS、金属离子之间可能存在了某种联系或相互作用。但人们目前基本上对此一无所知。

要画出上述关联的清晰路线，需要阐明必需微量元素体内转运——即“金属流通”的机制，以及细胞内金属离子的稳态和调节机制。这首先需要监测细胞内 Fe、Cu、Zn 等金属离子的浓度及其动态变化。研究将不断地需要更加灵敏的新分析方法。因此，合成各种金属离子荧光探针是目前有关化学生物学研究的一个非常重要的工作[5]。用金属离子荧光探针显示细胞内金属离子浓度的变化具有及时性和灵敏性的特点，并且可同时对多个不同金属离子物种进行分析。此外，结合激光共聚焦荧光显微镜技术，还可以得到金属离子在空间分布和随时序变化的多层次、多角度的信息。

对于细胞内含量较高，且浓度变化范围较大的钙、镁等金属离子来说，荧光探针的应用是非常成功的。但是对于 Fe、Cu、Zn 等微量元素，将化学荧光探针引入细胞，有可能对细胞内正常的金属离子的稳态形成扰动。这是因为细胞内金属离子的稳态浓度取决于金属离子出入细胞的流动能力（mobility），而决定金属离子流动能力的重要因素之一是细胞内的金属离子缓冲能力[6]。因此，应用金属离子荧光探针带来的问题是：我们通过荧光探针看到的图像是细胞中离子浓度变化的真实的情况吗？如果不是，能够有什么方法还原到细胞的真实状态吗？也许在准确获得离子探针的各种物理化学参数的基础上，应用系统生物学（systems biology）和计算机辅助技术可以达到上述目的。

其次，体内必需元素和非必需元素（或有毒元素）之间的关系，大体符合一种“离子相似性作用规律[2]”——即非必需元素或有毒元素与某些必需元素在化学性质上具有一定的相似性，于是它们可以替代生物分子结构中的必需元素，从而修饰（增强或抑制）这些生物分子的正常功能。最终表现为有益的活性或者有

害的毒性作用。但是，离子相似性作用规律只是一个非常粗略的图像，其中许多具体细节还有待研究者进行阐明。

例如钙离子是细胞内的重要金属离子，它不仅维持一些重要蛋白质分子的结构和功能，而且还是细胞的一种第二信使分子。外源性微量元素离子如稀土、铅、镉等都具有拮抗钙离子功能的作用。稀土离子是公认的钙拮抗剂，高浓度的稀土离子可以封闭细胞膜上的钙离子通道；但是，低浓度的稀土离子却在很多方面表现出一种“超级钙”的生物活性。Pb^{2+}可以通过细胞膜上的Ca^{2+}通道进入细胞。神经细胞的中重要蛋白质分子蛋白激酶C和synaptotagmin，在它们的分子结构中存在一种C2的Ca^{2+}结合区域；C2响应细胞内Ca^{2+}浓度变化，从而调节蛋白质分子的功能。Pb^{2+}可以较强地结合在C2功能区。因此，铅可以干扰海马神经元细胞的功能和神经递质传导，导致铅中毒儿童大脑学习和记忆功能异常。Cd中毒的一个重要表现是骨痛病，以骨软化症、骨质疏松症为主体的病理变化。患者全身疼痛，后期甚至咳嗽就可以引发骨折。所有这些症状都和Cd干扰钙代谢有关。

在化学性质上，钙离子属于硬酸，而稀土、铅和镉分别属于硬酸、偏软的交界酸以及软酸。稀土离子特别是其中的La^{3+}在离子半径上接近钙离子，因此稀土和钙的相似性较大，其生物效应很容易用离子的相似性作用规律解释。但是，铅和镉对钙离子的拮抗作用则很难用离子的相似性来说明。问题的答案可能在于当蛋白质分子作为配体时，其金属结合部位的配位化学性质不仅取决于位于结合区的氨基酸残基的个体性质，更受到蛋白质分子的整体结构的调节。而蛋白质分子的整体结构受多种环境因素的影响，例如辅基结合、蛋白质-蛋白质相互作用等等。这样在复杂细胞环境下的蛋白质可以接受配位化学性质差异较大的不同金属离子。研究阐明蛋白质结构如何调节金属选择性的机制，不仅对于揭示生物体内微量元素的相互关系，而且对深化认识蛋白质结构和功能关系以及蛋白质结构设计都有重要意义。

参考文献

[1] Garrick M D，Nunez M T，Olivares M，Harris E D. Parallels and contrasts between iron and copper metabolism. Biometals，2003，16：1～8

[2] Wang K. The analogy in chemical and biological behaviour between non-essential ions compared with essential ions，S-Afr. Tydskr. Chem，1997，50 (4)：232～239

[3] 杨晓达，杨晓改. 无机物的ADME/Tox研究化学进展. 化学进展，2002，14：273～278

[4] Zheng Y，Li X K，Wang Y，Cai L. The role of zinc，copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications：therapeutic effects by chelators. Hemoglobin，2008，32：135～145

[5] Domaille D W，Que E L，Chang C J. Synthetic fluorescent sensors for studying the cell bi-

ology of metals. Nat Chem Biol，2008，4：168～175
[6] Colvin R A，Bush A I，Volitakis I，Fontaine C P，Thomas D，Kikuchi K，Holmes W R. Insights into Zn^{2+} homeostasis in neurons from experimental and modeling studies. Am J Physiol Cell Physiol，2008，294：C726～742

撰稿人：杨晓达
北京大学医学部药学院，xyang@bjmu.edu.cn

纳米粒子的生物医学应用和安全性问题

Biomedical Applications and Safety of Nanoparticles

纳米粒子即尺寸小于 100 nm（1 nm＝10^{-3} μm＝10^{-9} m）的粒子。与纳米粒子相关的科学技术被称为纳米科技。由于尺寸效应，纳米粒子的性质不同于普通粒子，如具有更活泼的化学性质、特殊的生物效应。从 20 世纪末以来，纳米粒子引起了科技界的广泛注意。经过近 20 年的开发研究，纳米科技作为一个崭新的领域，在全球突飞猛进地发展起来。纳米材料和纳米技术已覆盖材料、电子、信息、能源、国防、环境、生物、医学等众多领域，预测到 2015 年全球纳米产品生产总值将接近 2.6 万亿美元。已有约 400 类由纳米粒子组成或包含纳米粒子的从工业、民用到国防的新产品问世，其中包括一百多种化妆品。无疑，纳米粒子已广泛地与人类密切接触，进入人们的生活环境。在这种形势下，纳米粒子的生物效应也必然成为科学家和公众十分关心的一个重要而且紧迫的科学问题。

纳米粒子的生物效应可以从正反两个方面来予以介绍和讨论。

1. 纳米技术在生物医学中的应用

（1）纳米粒子用作药物的传输工具（drug delivery vehicle） 细胞的大小约几十微米，比纳米粒子大几百倍以上。大量的实验表明纳米粒子比较容易通过主动或被动方式穿过细胞膜而进入细胞内部。纳米粒子连接上各种药物分子，就成了载带和传输药物至靶细胞的工具。再将某些具有靶向性的分子，如叶酸、肽等，连接在纳米粒子上，还可以增强药物传输的靶向性，即中靶效率。此外，经过合理的化学修饰，载药纳米粒子还可以部分地躲避体内免疫系统的网状内皮组织（RES）对药物的截留，延长其在血液循环中的时间，从而增加药物的靶向性。还有一个重要优点是部分纳米粒子载带药物能明显增加药物的水溶性，克服了药物较为普遍存在的水溶性很差的严重缺陷。最常见的载药纳米粒子有：聚合物，脂质体和碳纳米管。迄今已有报道的可被纳米粒子载带的药物或其他生物分子有：药物分子、蛋白质、基因和疫苗等。

（2）癌症纳米技术（cancer nanotechnology）[1,2] 用纳米粒子载带和传输抗肿瘤药物时，除了上述的一般优点以外，载药纳米粒子容易穿越肿瘤组织的带缺隙的新生血管内皮细胞间的空隙，而使药物容易到达和滞留于肿瘤组织，即所谓的“增强的渗透和滞留效应（EPR）”。肿瘤新生血管的空隙大小约为几十到几百纳米，正好容许纳米粒子进入。这一领域已有一些动物实验的初步结

果，但其中多数是概念性研究。美国食品和药物管理局（FDA）已批准几种纳米抗癌药物进行临床试验和上市。例如 ABI-007（白蛋白-紫杉醇）已进行了Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期乳腺癌的临床试验，结果显示其疗效优于一般的紫杉醇，但毒副作用小。图 1 是纳米粒子载带药物到肿瘤细胞的示意图[3]。

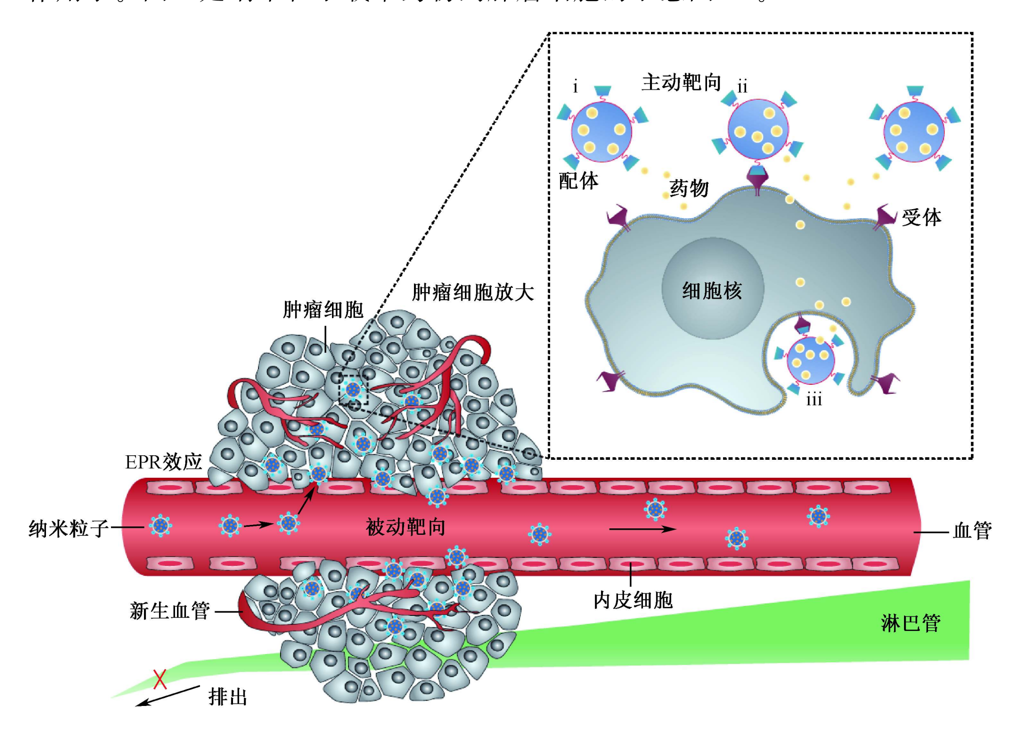


图 1　纳米载体药到肿瘤的不同机理示意图[3]

（3）量子点探针（quantum dots probes）[4]　粒子的电子运动的空间被限制于接近电子的德布罗意波长（粒子尺寸接近激子玻尔半径）时，其能量将完全量子化，称为量子点。纳米粒子具有量子禁锢性质，随尺寸变化能发射颜色不同的光。量子点的激发光谱带较宽而发射谱带很窄，且发光量子效率也较高，抗光漂白时间长，可以进行多重荧光的同时激发。这些光学性质明显优于常规的有机染料和蛋白质荧光探针。所以量子点被发现之后，作为新一代的发光探针，已经被广泛地应用于细胞和动物显影以及肿瘤早期显像诊断等各种生物医学领域。最常用的量子点是半导体晶体，如 CdSe 外包 ZnS 层（CdSe/ZnS），其直径为 2～7nm。其他新型的量子点，如 C 量子点、Si 量子点等也正在开发之中。

2. 纳米粒子的毒性和安全性[5]

随着纳米粒子广泛地进入人们的生活和环境，纳米安全性问题逐渐引起众多环境学家、毒理学家及公众的严重关注。从 2002 年起，《自然》和《科学》杂志

也不断提出和报道这一问题。作为一个有影响的警示，英国皇家学会和皇家工程学会联合组织了许多知名教授于 2004 年发表了长达 111 页的报告，详细论述了纳米粒子毒性的不确定性问题[6]。

在这种形势下，近 6 年来国际上发表了大量的有关纳米毒性研究的论文。其中绝大多数是体外的细胞实验[7]，动物实验很少。细胞毒性研究中的纳米粒子有富勒烯、碳纳米管、大气纳米粒子、TiO_2、ZnO、Fe_2O_3、SiO_2、Au、Ag、Cu 和量子点等；采用的细胞模型有巨噬细胞、成纤维细胞、肺上皮细胞、角质细胞、神经细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞、卵巢癌细胞等；研究的内容有细胞内化、细胞内输运、细胞存活率、细胞的氧化应激、细胞凋亡、细胞内蛋白质和细胞因子的变化等，同时粒子尺寸和化学修饰基团对纳米粒子毒性的影响也是重要的研究内容。高分辨电子显微镜、激光共聚焦扫描仪、流式细胞仪等先进的仪器设备为上述细胞实验提供了必要的条件。

在动物实验方面，在小鼠或大鼠上进行的碳纳米管对肺部损伤的研究较为深入，对于肝脏、脑部的影响只见个别的报道。早期曾研究过 TiO_2、C、Pt 等纳米粒子的肺部毒性，近期还进行了 SiO_2、Au、量子点的毒性研究。

尚待研究解决的若干个重要的难题：

（1）纳米粒子的尺寸控制。不同产地、不同批号的纳米粒子产品其尺寸粒径很不同。另外，团聚（aggregation）是纳米粒子的通性，使其颗粒大小更不规整。由于尺寸效应对纳米粒子的生物效应有重大的影响，目前在同一类的、但尺寸不同的纳米粒子的生物效应研究中，获得的结果相差较大，无法获得统一的结论。这是将来进行生物效应研究必须解决的关键问题。以碳纳米管为例，必须制备具有严格单一长度、直径和层数（指双壁及多壁碳纳米管）；还必须解决纳米管的解聚（debundling）成单根的技术难题，才能最终获得公认的生物效应结果。

（2）纳米粒子与细胞作用的各个过程和机理，包括胞吞（endocytosis）、内化（internalization）、输运（translocation）、代谢（metabolism）、穿越核膜及胞吐（exocytosis）。

（3）系统地研究各种纳米粒子在动物和人体内的吸收、分布、代谢、排泄和毒性（ADME/T），并总结出基本的规律。这是一项工作量很大但极有价值的基础性研究。

（4）根据动物实验数据，并参考细胞实验数据，制定纳米粒子对人的毒阈和相应的安全剂量标准（如大气质量标准、工作场所标准等）。

（5）改进纳米粒子的药物包裹（coating），增大药物的水溶性，减少网状内皮系统的截留并延长药物在血液循环中的时间，以及药物到达靶点时的及时释放和包裹物的降解。

（6）实现和优化纳米粒子的多功能化。在纳米粒子上连接多种功能性分子（multiplexed labeling of chemical moieties），包括药物分子本身、靶向增强分子、可被酶断开的连接（enzyme cleavable linkage）和荧光或放射性的标记分子。

（7）发展和建立各种纳米粒子的灵敏、快速、在线的分析测定方法。

参 考 文 献

[1] Liu Y F，Wang H F. Nanotechnology tackles tumors [J]. Nature Nanotechnology，2007，2：20～21

[2] Liu Z，Cai W B，He L N，et al. In vivo biodistribution and highly efficient tumor targeting of carbon nanotubes in mice [J]. Nature Nanotechnology，2007，2：47～52

[3] Peer D，Karp J M，Hong S，et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer [J]. Nature Nanotechnology，2007，2：751～760

[4] Nie S M，Xing Y，Kim G J. et al. Nanotechnology applications in cancer [J]. Annual Review of Biomedical Engineering，2007，9：257～288

[5] Zhao Y，Nalwa S. Nanotoxicology-interactions of nanomaterials and biological systems [M]. California：American Scientific Publishers，2007

[6] Enderby J，Ruffles P，et al. Nanoscience and nanotechnologies：Challenge and uncertainties [R]. The Royal Society & The Royal Academy of Engineering，2004

[7] Lewinski N，Colvin V，Drezek R. Cytotoxicity of nanoparticles [J]. Small，2008，4：26～49

撰稿人：刘元方　王海芳　孙红芳

北京大学化学与分子工程学院，haifangw@pku.edu.cn

什么是天然产物的生物合成和组合生物合成

What are Biosynthesis and Combinatorial Biosynthesis of Nature Products

以包括抗生素在内的天然化合物为基础研制和开发新药，是生物、化学和医药界长期关注的重点领域。虽然天然产物在整个已知化合物中的比例很小，但以天然产物为基础发展成为药物的比例却很高，尤其是在抗感染和抗肿瘤药物方面达到了50%左右[1~3]。以抗生素为例，至2000年，世界上已报道的抗生素种类约为16 000多个，平均每年以500个左右的数量递增，应用于临床的抗生素已达到100多个[4]。许多天然产物属于次生代谢的范畴；与初级代谢产物不同，尽管它们与基本的生命现象无关，但与生物间的信号传递、竞争拮抗等生理功能相关。它们的化学结构往往十分复杂，这和表现出的生物活性是相对应的。天然产物的产生——即如何从小分子的前体经过顺序协作的酶催化反应形成不同的化学结构——是一个相当复杂的过程，不但包括多步骤的生物合成途径，还需要对代谢网络的协调控制。天然产物的生物合成（biosynthesis）机制研究，是从分子遗传学和生物化学水平对于这一天然过程的理论揭示。在生物体内通过对次生代谢途径的阐明，将回答生物、化学和药学家们所共同关注的基本问题：自然界中存在着哪些生物化学反应？这些生化反应的酶学机制是什么？这些酶催化反应如何联系在一起，通过顺序协作的方式共同负责具有复杂化学结构的天然产物形成？在生物体内，这一连续的酶催化反应过程是如何调控的？最终，我们将如何控制这一代谢途径，以达到提高天然产物的产量或发现和发展更具有临床应用价值的药物的目的。

与合成化合物相比，天然产物在化学结构方面表现出更为复杂和丰富的多样性。由于产生于自然，它们的化学结构和功能（多样的生物活性）在长期的进化过程中得以选择和优化，所具有的独特化学结构赋予了许多天然产物与特定靶点专一性结合的能力和良好的生物活性，使之可以作为药物直接用于疾病的治疗。这些化合物在药物研究和开发领域具有十分重要的地位，包括抗感染的红霉素（Erythromycin）、青霉素（Penicillin）和万古霉素（Vancomycin）；抗肿瘤的柔红霉素（Daunorubicin）、博来霉素（Bleomycin）和埃博霉素（Epothilone）；免疫抑制剂环孢素A（Cyclosporin A）和雷帕霉素（Rapamycin）等。另一方面，随着近年来国际上“化学生物学”这一新兴交叉学科的出现，科学家们越来越重视利用化学的手段来深入研究一些复杂的生命现象，例如免疫识别、细胞凋亡等[5]。其中，作为化学生物学基本研究工具的化学探针，有许多就是这些具有良

好生物活性的天然产物及其类似物，它们为后基因组研究提供了一个可以以不同时间、不同剂量和可逆操作的方式来检测蛋白质功能的方法。但是由于化学结构的复杂性，人们很难合成足够量的化合物进行较深入的生理和药理活性研究。因此，通过生物合成的方式来获得这些化合物就成为一个很好的选择。

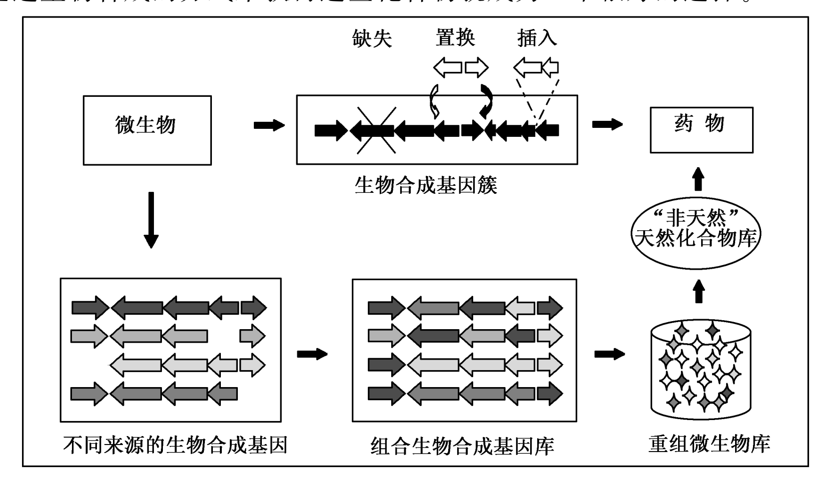


图 1　组合生物合成的原理和方法

作为化学合成的有力补充，组合生物合成（combinatorial biosynthesis）是近年发展起来的一种扩展天然产物结构多样性、以满足药物发现和发展的新方法[6~8]。它以微生物作为“细胞工厂”，通过对天然产物代谢途径的遗传控制来生物合成新型复杂化合物，并采用微生物发酵的方式达到大量生产的目的：一方面特异性地遗传修饰天然产物的生物合成途径，以此获得基因重组菌株，生产所需要的天然产物及其结构类似物；另一方面，将不同来源的天然产物生物合成基因进行重组，在微生物体内建立组合的新型代谢途径，由此重组微生物库所产生的新型天然产物构成的类似物库，有利于从中发现和发展更具有应用价值的药物（图 1）。与化学合成相比，目的代谢产物可以由获得的重组菌株发酵大量生产，因而可以降低生产成本和减少环境污染。近年来国际上针对抗生素代谢途径的组合生物合成取得了显著进展，一些重要抗生素的产量获得明显提高，大量复杂药物的结构类似物作为新型的微生物代谢产物被生物合成。例如，Hutchinson 等在抗肿瘤抗生素柔红霉素（Daunorubicin，聚酮）的产生菌 *Streptomyces peucetius* 中，将糖基上催化 4 位羟基形成的酮基还原酶基因 *dnmV* 置换为催化构型相反的酶基因 *avrE*，由此构建的重组菌株可以直接产生毒副作用较低的肿瘤化疗药物表柔红霉素（Epirubicin），改善了此前从柔红霉素出发、通过化学半合成获得表柔红霉素的复杂而且低效的化学工艺[9]；Balz 等采用结构类似物生物合成基因重组的方法对脂肽类抗生素达托霉素（Daptomycin，于 2003 年应用于临床的

抗感染药物）进行结构衍生，获得了一系列活性与原化合物相当的新型抗生素，其中一个化合物由于增加了细胞膜的通透性而表现出更高的生物活性[8]；Schmidt 等在基因水平对抗肿瘤抗生素小盘酰氨（Patellamide，来源于海洋微生物）前体肽氨基酸的组成进行改变，利用原修饰酶体系成功地合成了一种新型环肽类抗生素，其结构与临床上使用的抗凝血剂 Eptifibatide 十分相似[10]。值得注意的是，这些复杂的结构类似物采用化学合成的方法都是很难获得的。这些研究充分体现了组合生物合成在新药发现和发展方面的巨大潜力。

作为一种发现和发展新药的新途径，组合生物合成的巨大影响力无论是在学术研究还是工业领域，正逐渐为科学家们所认同。它的成功运用，关键是在基因和蛋白功能水平上认识和理解复杂抗生素的生物合成及其调控机制，这是在微生物体内针对代谢途径进行遗传操作的分子和生化基础。

参 考 文 献

[1] Newsman D J，Cragg G M，Snader K M．Natural products as sources of new drugs over the period 1981～2002 [J]．Journal of Natural Products，2003，66：1022～1037

[2] Butler M S．The role of natural product chemistry in drug discovery [J]．Journal of Natural Products，2004，67：2141～2153

[3] Newsman D J，Cragg G M．Natural products as sources of new drugs over the last 25 years [J]．Journal of Natural Products，2007，70：461～477

[4] Demain A L．Small bugs，big business：The economic power of the microbe [J]．Biotechnology Advances，2000，18 (6)：499～514

[5] 张礼和，王梅祥．化学生物学进展 [M]．北京：化学工业出版社，2005

[6] Khosla C，Keasling J D．Metabolic engineering fro drug discovery and development [J]．Nature Reviews，2003，2：1019～1025

[7] Floss H G．Combinatorial biosynthesis：potential and problems [J]．Journal of Biotechnology，2006，124 (1)：242～257

[8] Baltz R H．Molecular engineering approaches to peptide，polyketide and other antibiotics [J]．Nature Biotechnology，2006，24 (12)：1533～1540

[9] Madduri K，Kennedy J，Rivola G，et al．Production of the antitumor drug epirubicin (4′-epidoxorubicin) and its precursor by a genetically engineered strain of *Streptomyces peucetius* [J]．Nature Biotechnology，1998，16：69～74

[10] Donia M S，Hathaway B J，Sudek S，et al．Natural combinatorial peptide libraries in cyanobacterial symbionts of marine ascidians [J]．Nature Chemical Biology，2006，2：729～735

撰稿人： 刘 文

中国科学院上海有机化学研究所，wliu@mail.sioc.ac.cn

合成生物学领域中天然产物药物的微生物全合成

Total Biosynthesis of Medicinal Natural Products in a Heterologously Microbial Host

结构复杂多变的天然产物是现代药物的重要组成部分和新药发现的源泉。据统计，超过40%的现有临床药物直接或间接地来源于天然产物，而在抗肿瘤药物中，这一比例超过50%，其中有14%直接来源于天然产物，28%来源于天然产物的化学半合成[1]。然而对于该类结构复杂的天然产物类药物而言，稳定、经济的来源是关键问题。植物来源的如抗疟药物青蒿素、抗肿瘤药物紫杉醇等，由于结构复杂、含量较低，在某种程度上存在一定的来源与环境协调问题，特别是当需求量巨大而野生资源却远远不能满足世界范围内日益增长的需求时，这一问题将尤其突出。海洋天然产物也一直是药物化学家关注的重点之一，另外一些极地、高寒、深海、寄生、共生等极端微生物也是新药发现的重要来源。然而，发展海洋药物或特殊来源微生物药物面临的一个瓶颈也是来源问题：即使化合物活性很好，可以作为药物使用，但如何持续供应大量的化合物是必须解决的现实问题。

“合成生物学”的概念是由加州大学伯克利分校化学工程系的Jay Keasling教授提出的，即将具有鲜明特征的生物成分改造或整合成高次系统，构建所需最终产物，创造出新型生物功能和工具。主要包括两条路线：①新的生物零件，组件和系统的设计和建造；②对现有的，天然的生物系统的重新设计[2]。针对结构复杂的天然产物类药物（包括海洋和稀有物种）而言，该方法也许是不远的将来解决来源、成本与环境、资源协调问题最好的途径之一。以现代微生物制药、天然产物生物合成、基因工程及最近发展的基因组学、蛋白质组学及系统生物学为基础，在发酵友好的微生物中构建目标化合物的生物合成途径，通过系统地调控，经重组微生物发酵实现来源稀缺的天然产物类药物或前体的生产[3]。

为了解决环境和来源问题并进一步降低成本，对于青蒿素这一重要的植物来源的抗疟药，Jay Keasling教授多年来一直致力于其合成生物学研究，希望通过微生物发酵来生产。他们首先将来源于酵母的甲羟戊酸类异戊二烯（mevalonate isoprenoid）途径和合成的紫穗槐二烯（amorphadiene）合成酶基因*ADS*重组入大肠杆菌，可以产生萜类化合物紫穗槐二烯（图1化合物**1**）[4]。同理，将紫穗槐二烯合成酶基因*ADS*和一个编码细胞色素P450氧化酶的基因*CYP71AV1*/*CPR*重组入酵母，同时通过强化限速步骤、阻塞代谢支路等代谢工程方法使得

重组酵母菌以 100 mg/L 的产量产生青蒿素的前体青蒿酸（图 1 化合物 **2**）[5]。

图 1　合成生物学实现在微生物中产生青蒿酸

氢化可的松（图 2 化合物 **11**）是激素类药物中产量最大的品种，是抗炎、抗病毒、抗休克和抗过敏等重要的临床药物之一，相关的发现和药理研究曾获 1950 年诺贝尔奖。目前工业生产主要是利用植物提取含甾体母核的皂素为原料经化学与微生物转化相结合的半合成路线制备。2003 年，法国、德国科学家与企业界合作，采用合成生物学的思路和方法首次在酵母中实现了氢化可的松的发酵全合成[6]。酵母本身可以以葡萄糖等简单的含碳化合物为原料合成胆固醇类似物麦角甾醇（Ergosterol，图 2 化合物 **4**）。它们首先阻断麦角甾醇的合成途径，通过表达植物来源的 Δ7-甾醇还原酶（Δ7-Red）、哺乳动物来源的细胞色素 P450 边链裂解酶（CYP11A1）及相关电子传递体系（ADX/ADR）、3β-羟基类固醇脱氢酶（3β-HSD）、17α-类固醇羟化酶（CYP17A1）、21-类固醇羟化酶（CYP21A1）及 11β-类固醇羟化酶（CYP11B1）等 8 个蛋白酶，同时敲除四个产生副反应的基因，最终获得了通过简单原料发酵产生药物氢化可的松的重组酵母菌工程菌（图 2）。

苄基异喹啉生物碱（benzylisoquinoline alkalioids，BIAs）是自然界中一类重要的天然产物，其家族成员超过 2500 种，其中许多成员在临床药物中得到广泛应用，如镇痛药吗啡（morphine，图 3 化合物 **17**）、肌肉弛缓药血根碱（sanguinarine，图 3 化合物 **18**）及抗生素黄连素/小檗碱（berberine，图 3 化合物 **19**）等。该类化合物的获取途径基本完全来自于植物的提取辅以化学半合成衍生。而最近的研究工作表明采用合成生物学的策略也可以实现 BIAs 的微生物合成[7]。以商品来源的中间体全去甲劳丹碱（norlaudanosoline，图 3 化合物 **12**）为原料，通过在酵母中表达植物来源的两个氧甲基转移酶和氮甲基转移酶并通过系列优化使得酵母产生 BIAs 家族重要的化合物牛心果碱（（*R*，*S*）-reticuline，图 3 化合物 **13**），进而在该菌种中通过表达人的细胞色素 P450 氧化酶（CYP2D6）可以产生萨卢它定（salutaridine，图 3 化合物 **14**）；而表达植物来源的小檗碱桥连酶（berberine bridge enzyme，BBE）产生金黄紫堇碱（（*S*）-scoulerine，图 3 化合物 **15**）、同时表达另外的甲基化酶和细胞色素 P450 氧化酶（CYP719A）可以得到四氢小檗碱（(*S*）-tetrahydroberberine，图 3 化合物 **16**），而这三种化合物分别是吗啡、血根碱及小檗碱的重要前体。

图2　合成生物学实现在酵母中产生氢化可的松

图3　合成生物学实现在酵母中产生苄基异喹啉生物碱

经过一百多年的发展，化学家可以合成任何自然界存在的（甚至理论存在的）复杂分子。人们甚至可以根据需要设计多条合成路线，任何一步反应、一个化学键的形成均有若干的方法可以选择。天然产物的生物合成也是一个从简单的小分子前体到终产物形成的多步骤反应，每一步反应都有特定的酶蛋白催化。虽然经过二十多年的发展，但目前人们对于天然产物的生物合成的理解还处于起步阶段。自然界存在许多天然产物，其中的很多结构单元人们还无法依靠现有生物化学知识推测其生物合成途径，更不要说设计其生物合成路线。因此，对含有独特化学结构和生物活性的天然产物进行生物合成研究，增加对于天然产物生物合成酶学机制的理解将在很大程度上为合成生物学提供知识、材料和方法。另外随着来源广泛的大量天然产物生物合成基因簇的克隆和测序，在合适的异源宿主内表达生物合成基因簇、建立异源操作平台也为合成生物学提供有力的工具。同时，优良的宿主、合适的载体及启动子、多基因的协同优化表达、细胞的代谢平衡及产物耐受性等是需要解决的基本问题[8]。另外，为各种生物装置设定一种可靠的标准以便于描述、加工或信息共享对于合理有效的合成生物学设计是很有帮助的[9]。随着生命科学的发展，我们有理由相信合成生物学能够在创造新型微生物、生产新型生物能源材料和天然产物类药物等方面提供稳定、经济、持久的途径。人们也渴望能够像有机合成化学一样，根据需要设计、重组、构建并优化新的生物合成途径，利用微生物为细胞工厂，产生自然界来源受限的包括复杂天然产物类药物在内的有用物质[10]。

参考文献

[1] Newman D J，Cragg G M．Natural products as sources of new drugs over the last 25 years．Nat．Prod．Rep．，2007，70：461～477

[2] 赵学明，王庆昭．合成生物学：学科基础，研究进展与前景展望．前沿科学，2007，3：56～66

[3] Chang M C Y，Keasling J D．Production of isoprenoid pharmaceuticals by engineered microbes．Nature Chem．Biol．，2006，2：674～681

[4] Martin V J J，Pitera D J，Withers S T，et al．Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids．Nature Biotechnol．，2003，21：796～802

[5] Ro D K，Paradise E M，Ouellet M，et al．Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast．Nature，2006，440：940～943

[6] Szczebara F M，Chandelier C，Villeret C，et al．Total biosynthesis of hydrocortisone from a simple carbon source in yeast．Nature Biotechnol．，2003，21：143～149

[7] Hawkines K M，Smolke C D．Production of benzylisoquinoline alkaloids in Saccharomyces cerevisiae．Nature Chem．Biol．，2008，4：564～573

[8] Keasling J D．Synthetic biology for synthetic chemistry．ACS Chem．Biol．，2008，3：

64～76

[9] Canton B，Labno A，Endy D．Refinement and standardization of synthetic biological parts and devices．Nature Biotechnol.，2008，26：787～793

[10] Yeh B J，Lim W A．Synthetic biology：lessons from the history of synthetic organic chemistry．Nature Chem．Biol.，2007，3：521～525

撰稿人：唐功利

中国科学院上海有机化学研究所，gltang@mail.sioc.ac.cn

人类基因 G-四链体结构的化学基因组学研究的基本问题

The Questions of Chemical Genomics Studies of G-Quadruplexes in Human Genes

化学基因组学是后基因时代发展起来的一个研究基因组与特异性配体之间相互作用，以及这种作用的生物学和药理学意义的新的科学领域。G-四链体作为DNA的一种二级结构，在人类基因中的存在和功能具有显著特殊性，因此，基于人类基因G-四链体结构的化学基因组学研究具有重要意义。

1962年，美国科学家D. R. Davies发现：一条短的、富含鸟嘌呤（G）的DNA链，在一定条件下可以形成一种特殊的二级结构，即G-四链体（G-quadruplexes）（图1）。

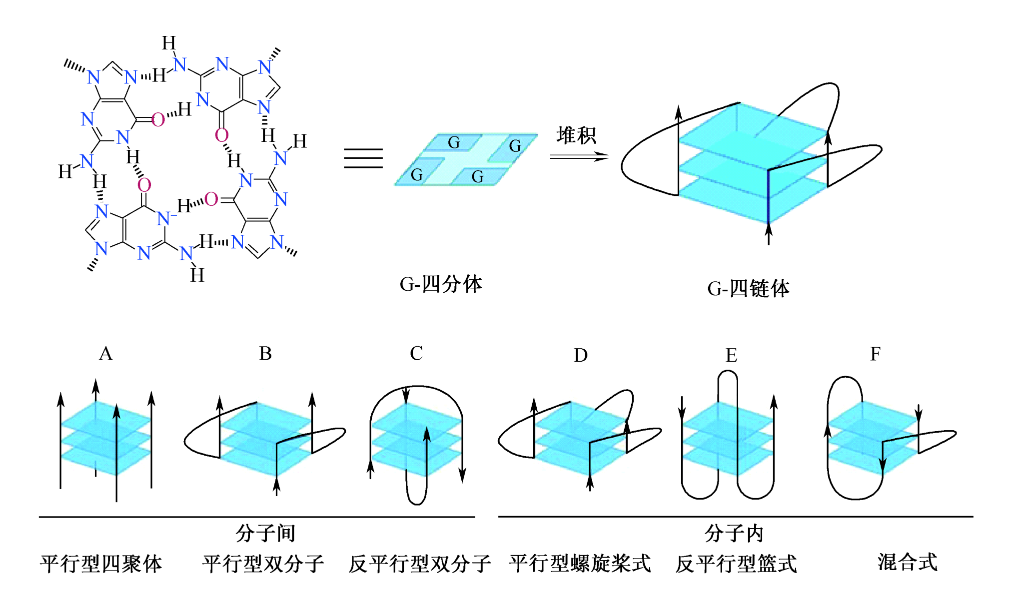


图1　四个鸟嘌呤在同一平面可以通过Hoogsteen氢键形成G-四分体结构；由多个G-四分体堆积可以形成不同类型的G-四链体结构

研究发现，在人类基因组中，许多基因的关键调控区域都含有富G-序列，在一定条件下，能够形成G-四链体结构。这类基因组成了一个特殊的基因家族——G-四链体家族（quadrome）。这一家族的主要成员包括转录调控因子、生

长因子、生长因子受体及信号转导因子等，在细胞生长、增殖、衰老、凋亡及肿瘤的形成和发展过程中起着重要作用（图 2）。特别值得注意的是，许多重要的癌基因，如端粒 DNA，以及 c-Myc（转录因子）、Bcl-2（凋亡相关基因）、VEGF（表皮生长因子）等的启动子区域都含有富 G-序列，是 G-四链体家族的重要成员。

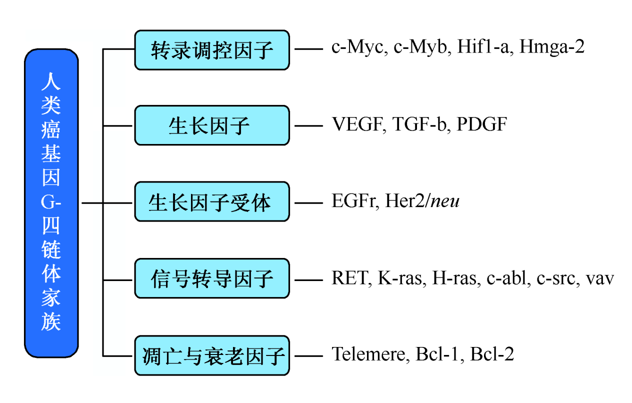


图 2　人类癌基因 G-四链体家族

研究证明，G-四链体的生物功能实际上是一个生物开关，DNA 形成 G-四链体结构与否将对相关基因的功能产生直接影响。DNA 形成稳定的 G-四链体后将抑制基因的复制、转录和表达；DNA 的 G-四链体解链后，将恢复基因的复制、转录和表达功能。通过化学干预方法诱导癌基因形成稳定的 G-四链体结构，就有可能抑制癌基因的转录和表达，达到抑制癌细胞的增殖或促进其凋亡的目的。因此，进行基于癌基因 G-四链体的化学基因组学研究，发现能够诱导和稳定 DNA G-四链体的特异性配体，以及在此基础上发展新的抗癌药物的基础性研究工作，是非常重要和具有深远影响的前沿研究领域。

随着人类基因组计划及结构生物学等领域取得重要进展，科学家对 G-四链体的结构和生物学功能有了新的认识。近十多年来，有关 G-四链体的研究得到很大的发展，包括 G-四链体结构特点及其生物学功能等一系列重要问题得到了进一步的阐明。2007 年 5 月，美国著名科学刊物 *Chemical & Eng. News* 编辑部发表一篇关于核酸 G-四链体的封面文章（Ascent of quadruplexes：Nucleic acid structures become promising drug targets）。由该刊以封面文章发表的内容，都是当前受到广泛关注的重要科学问题。该文在总结了这一领域 40 多年的理论和实验研究成果基础上，提出了一个关键性观点：G-四链体作为 DNA 的特殊二级结构，是人体中多种重要癌基因的共同结构特征，将成为未来发展新型抗癌药物的重要靶点。这是一个具有充分的理论依据和实验基础的重要论断，对未来发展新型靶向性抗癌药物具有重要指导意义。

从理论上分析，癌基因的 G-四链体可以作为重要的抗癌药物新靶点。其特点是：①理想的策略，可以从源头抑制癌细胞发生和发展的因素，例如通过抑制 c-Myc 基因的转录表达，可以达到抑制和调控下游与癌症发生发展相关的多种基因和蛋白（图 3）。②技术上可行，G-四链体的结构比单链 DNA 和双螺旋 DNA 结构复杂，可以发展具有选择性的小分子配体药物（表 1）。

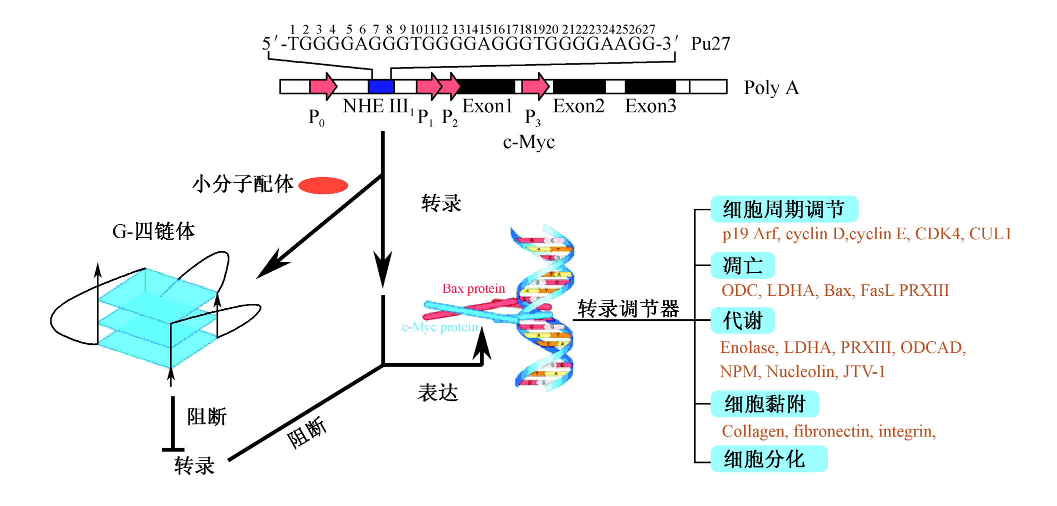


图 3 小分子配体通过稳定 c-Myc 基因的 G-四链体结构下调其表达

表 1 DNA 双螺旋与 G-四链体在结构上的特征与区别

	DNA 双螺旋	G-四链体
堆积单元	Watson-Crick 氢键组装而成的碱基对平面，尺寸较小 G-C 碱基对参数：10.7Å×7.3Å， A-T 碱基对参数：10.7Å×5.2Å	Hoogsteen 氢键组装而成的环状 G-四分体平面，尺寸较大 参数：11.8Å×13Å
沟槽结构	只有大沟与小沟之分	有 4 个沟槽结构，且尺寸大小多样。是区别不同 G-四链体结构的重要识别部位
Loop 结构	只存在于小部分发夹型的双螺旋中，且结构简单	形式多样，是区别不同 G-四链体结构的重要识别部位
中心离子通道	无	有，适合阳离子配位

近年来，以 Laurence Hurley（*Journal of Medicinal Chemistry* 副主编，美国 Univ. of Arizona 教授）为代表的药物化学家和化学生物学家，对发展基于癌基因 G-四链体结构为靶点的抗癌药物给予了高度的重视，进行了大量相关的基础性研究工作。Hurley 教授课题组研发的小分子配体药物 CX-3543 已经进入 II 期临床。

我们从1999年开始进行基于癌基因G-四链体的化学基因组学和以G-四链体为靶点的抗癌新药的基础和应用研究，并取得了重要进展。我们的一个重要贡献是第一次用实验方法，证明了小分子配体在癌细胞内能够通过诱导形成和稳定c-Myc G-四链体干预癌基因DNA转录水平下调。

但是，从总体上看，目前国内外有关G-四链体研究，主要还是以理论和方法学研究为主，而且基本上是在基因层面上，真正从化学基因组学层面进行研究还比较少，特别是涉及细胞水平的基因和下游功能蛋白调控的研究，基本上还处于起步阶段。以G-四链体为药物靶点发展的药物是否会对正常细胞的DNA产生毒副作用也是一个值得注意的问题。另外，在发现和发展高选择性的小分子G-四链体配体方面的研究仍未获得理想结果。真正进入临床研究的G-四链体配体药物还比较少。

基于G-四链体的化学基因组学研究，需要系统深入地研究在癌细胞内形成G-四链体的下调的机制、规律及其生物学和药理学意义，设计合成或从天然产物中发现更多的新型小分子配体，并筛选出抗癌活性更高、生物利用度更好、毒副作用更小、具有开发前景的新型抗癌药物（或先导化合物）。

未来研究发展方向主要包括：①小分子配体在细胞内与基因（癌基因和正常细胞基因）相互作用的情况及机制；②小分子配体在癌细胞内通过诱导形成G-四链体，干预DNA的转录和表达水平下调的机制、规律及其生物学和药理学意义；③小分子配体对不同癌基因G-四链体的选择性作用的生物学和药理学意义；④以G-四链体为靶点的抗癌新药的发现及详细作用机制。

参 考 文 献

[1] Borman S. Ascent of quadruplexes: Nucleic acid structures become promising drug targets [J]. Chemical & Engineering News, 2007, 85: 12～17

[2] Blackburn E H. Structure and function of telomeres [J]. Nature, 1991, 350: 569～573

[3] Kim N W, Piatyszek K A, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer [J]. Science, 1994, 266: 2011～2015

[4] Han H, Hurley L H. G-quadruplex DNA: A Potential Target for Anti-cancer Drug Design [J]. Trends Pharmacol Sci, 2000, 21: 136～142

[5] Neidle S, Parkinson G. Telomere maintenance as a target for anticancer drug discovery [J]. Nature Rev / Drug Discovery, 2002, 1: 383～393

[6] Ou T M, Huang Z S, Gu L Q, et al. G-quadruplexes: targets in anti-cancer drug design [J]. ChemMedChem, 2008, 3: 690～713

[7] Zhou J L, Huang Z S, Gu L Q, et al. Synthesis and evaluation of quindoline derivatives as G-quadruplex inducing and stabilizing ligands and potential inhibitors of telomerase [J]. J Med Chem, 2005, 48: 7315～7321

[8] Ou T M，Huang Z S，Gu L Q，et al. Stabilization of G-quadruplex DNA and down-regulation of oncogene c-Myc by quindoline derivatives [J]. J Med Chem，2007，50：1465～1474

[9] Zhang W J，Huang Z S，Gu L Q，et al. 9-substituted berberine derivatives as G-quadruplex stabilizing ligands in telomeric DNA [J]. Bioorg Med Chem，2007，15：5493～5501

[10] Dexheimer T S，Hurley L H，et al. Deconvoluting the structural and drug-recognition complexity of the G-quadruplex-forming region upstream of the bcl-2 P1 promoter [J]. J Am Chem Soc，2006，128：5404～5415

撰稿人：古练权　黄志纾

中山大学药学院，cesglq@mail.sysu.edu.cn

糖链通过识别所介导的功能

Recognition-Mediated Function of Carbohydrates

人们在19世纪就已认识到糖是生物体中最主要的成分之一，特别是发现动物细胞表面都覆盖着一层厚厚的糖衣。但是，对糖的生物学功能的认识却较晚。长期以来一直认为糖只是一种能量物质（如葡萄糖、动物糖原、植物淀粉等）或结构物质（如纤维素、几丁质、果胶等）。到了20世纪50年代，随着化学和生物学的发展和分离分析技术的提高，人们才开始认识到糖的结构是非常复杂多样的，其生物学功能也决非仅仅是能量和结构上的功能，而是涉及特别是多细胞生命的全部时间和空间过程，如受精、着床、分化、发育、免疫、感染、癌变、衰老等。糖链除了影响与其相连的蛋白质的功能，如蛋白质的折叠、溶解度、半衰期、抗原性及生物活性等，主要还是通过识别参与了体内的各种过程[1,2]。

糖链末端精细结构的细微差别就可能引起生物学功能的极大变化。我们熟知的血型就是其中的典型案例。人的主要4种血型：A型、B型、AB型和O型，取决于人体内红细胞表面所带的寡糖决定簇（抗原），即一个特征的末端三糖（H血型物质，图1）。O血型人的血清中有H血型物质，红细胞上没有抗体。而在该末端三糖上添加一个半乳糖基上就形成了B抗原（B血型）；该半乳糖残基上的2位羟基以乙酰氨基取代（即添加2-乙酰氨基半乳糖）就成为A抗原（A血型）。仅一个糖基的不同就构成了不同的血型，而这种微小的不同引起的识别

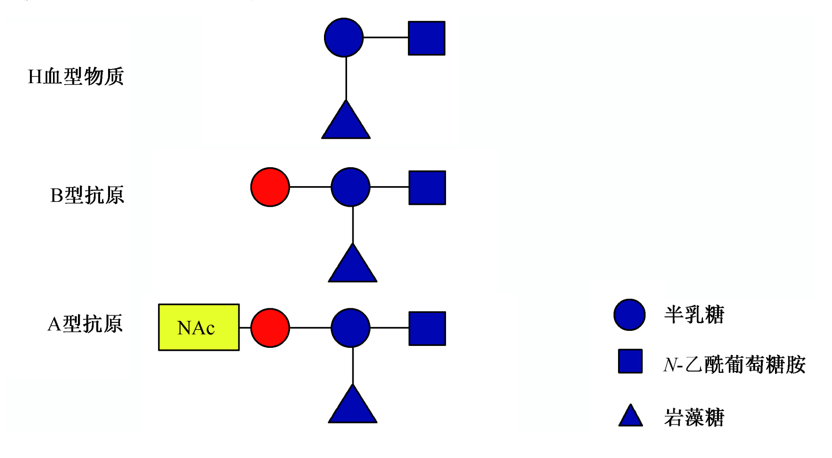


图1　决定ABO血型的末端寡糖结构

问题，严重时甚至能影响生命[3]。

糖链是一种多羟基化合物，具有很强的亲水特性。但极性的羟基可以朝向同一个面，而显示疏水的碳环部分。糖链的识别主要就是通过氢键和疏水相互作用这两种非共价弱相互作用来实现。这种相对较弱的相互作用（$K_a = 10^3 \sim 10^4$ L/mol）往往在分子水平上体现不出致命的功能，但是在多细胞的生物体中却无法忽略。这也使得应用现代分子生物学和细胞生物学的技术难以研究糖在多细胞生命过程中的功能。

单个糖链与受体的识别作用不强，但糖链往往通过多价性来呈级数地放大其识别作用。即在一个有效面积内，通过多条糖链协同的识别作用，使得分子间相互作用的强度接近或达到共价键水平。这种识别可以是多个相同糖链识别域作用于细胞表面同一个受体，也可以是细胞表面多个相同的受体和一个糖识别域识别。而正是通过这种糖链的多价相互作用，生物体才能实现糖介导的信号传导和分子识别。对于生物体内糖链结构的了解尚十分有限，故直接的研究难以进行。通过化学合成一系列多价的糖链配体，研究它们与已知结构的蛋白受体的相互作用，科学家们发现糖的多价相互作用包括螯合作用、受体簇合作用、亚单元络合作用、统计效应、位阻效应等等，而不是单价作用的简单加和（图 2）[6]。

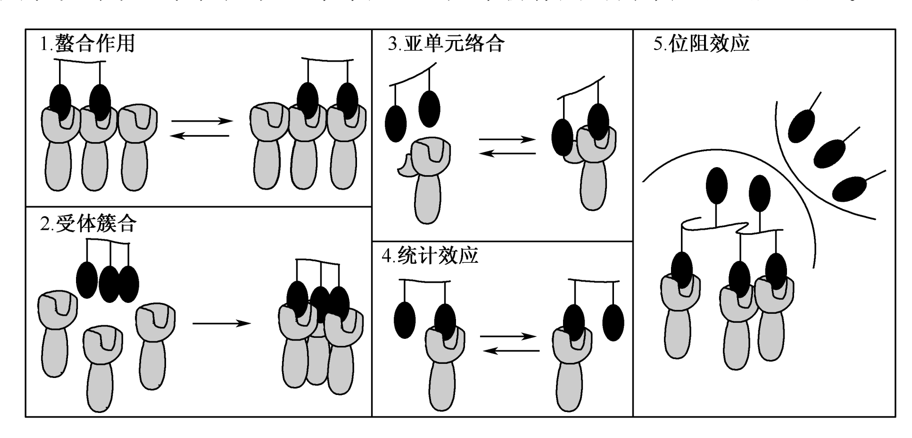


图 2　糖链的多价相互作用模型

一个直观的例子是合成的多价糖链配体与细菌 AB5 毒素的作用研究。AB5 毒素包括引发霍乱的霍乱毒素、引发多种食物中毒的大肠杆菌毒素、百日咳病因的百日咳毒素、痢疾病因的志贺毒素和来源于大肠杆菌的志贺样 Vero 细胞毒素等。AB5 细菌毒素的 A 亚基常与排列成面圈状的 B 亚基五聚体缔合在一起。B 亚基经常与细胞表面的聚糖结合。每一个亚基可与多达 5 个糖残基识别。合成的十价聚糖配体对 AB5 毒素的抑制能力达到单价配体的 10^6 倍。

糖链结构的微观不均一性也增加了对糖的识别功能研究的难度。不同于核酸

和蛋白质的由模板控制的精确的生物合成，糖链的生物合成则类似于一个汽车制造的过程，每个糖苷键的合成或断裂由定位于这条生产线特定位置上的特定糖基转移酶或水解酶控制。这个过程是不精确的，它造成糖链的“微观不均一性（micro-heterogeneity）”，使均一糖链的分离极其困难，给糖链识别域的结构分析带来巨大的困难。而糖链的结晶性极差，也排除了目前研究大分子识别最有效的X射线晶体衍射手段的应用[4]。

总之，经过化学家和生物学家的不懈努力，我们对糖的识别及由此产生的功能有了一些了解。但是，糖链通过识别介导的功能涉及到多细胞生命的全部时间和空间过程，目前我们所知的可能还不过是冰山一角。

参 考 文 献

[1] Varki A，Cummings R，Esko J，Freeze H，Hart G，Marth J. Essentials of glycobiology [M]. New York：Cold Spring Harbor Laboratory Press，1999

[2] 陈惠黎，王克夷. 糖复合物的结构和功能 [M]. 上海：上海医科大学出版社，1997

[3] Wong Q H. Carbohydrate-based drug discovery [M]. Weinheim：Wiley-VCH，2003

[4] Taylor M E，Drickamer K. Introduction to glycobiology [M]. Oxford：Oxford University Press，2004：48～57

[5] Gestwicki J E，Cairo C W，Strong L E，Oetjen K A，Kiessling L L. Influencing receptor-ligand binding mechanisms with multivalent ligand architecture [J]. JACS，2002：14922～14933

[6] Kitov P I，Sadowska J M，Mulvey G，Armstrong G D，Ling H，Pannu N S，Read R J，Bundle D R. Shiga-like toxins are neutralized by tailored multivalent carbohydrate ligands [J]. Nature：2000（403）：669～672

撰稿人：连高焱　俞　飚

中国科学院上海有机化学研究所，byu@mail.sioc.ac.cn

如何实现小分子对 HIV 病毒在体内转录的调控

How to Adjust and Control the HIV Virus Transcription
in vivo by Using Small Molecules

获得性免疫缺陷综合征（AIDS）是由人免疫缺陷病毒（HIV）引起的一种严重传染病。自 1981 年在美国被发现以来，已在全球迅速蔓延，我国也已进入艾滋病的快速发展期，它引起的危害已经成为本世纪人类面临的严重挑战。由于 HIV-1 病毒的本身特点（快速变异和遗传异质性）使得抗 AIDS 药物研制遇到了极大的困难。目前临床上治疗 AIDS 的抗 HIV 药物主要有核苷类和非核苷类逆转录酶抑制剂如齐多夫定、奈韦拉平以及蛋白酶抑制剂如沙奎那平等，这些药物都易产生耐药性和毒性，且治疗费用惊人。因而研制新型的不易产生耐药性的抗 AIDS 药物就成为迫在眉睫的任务。这就需要科学工作者去寻找不易产生耐药性的新靶点，即在 HIV-1 病毒的生命周期中高度保守的遗传基因以及在病毒转录和复制中起关键调控作用的蛋白质。

最近的研究表明 HIV 病毒在体内的转录过程需要赖氨酸乙酰化的病毒反式激活因子（Tat-AcK50）和人体反式转录共激活因子 PCAF BRD 以及和 SWI/SNF 染色质改造络合物 PBAF 相互作用来维系 HIV 的活性[1~6]。这意味着在 HIV 病毒人体转录过程中，HIV-Tat（反式转录激活因子）起着非常关键的作用。其首先与转录响应区域（TAR）的病毒 RNA 结合，该响应区域坐落在逆转录病毒的长端复制区。这种结合比较强但又是暂时的，很快解离。这种解离促进 HIV-Tat 和组装的 RNA 聚合酶 II（RNAPII）络合，该络合能够使转录机器在病毒 DNA 模板上有效延长并导致整个 HIV 病毒在感染细胞中的复制[7,8]。研究表明，HIV-Tat 的活性需要和一些细胞蛋白络合物共同作用才能实现，如 CT1/CDK9 络合物，组蛋白乙酰转录酶（HAT）共激活因子，P300/CBP 和 PCAF，SWI/SNF 染色质和 HIV 促进因子复合物 PBAF[4~6,9]。Tat 的 CDK9 补充导致 RNAPII 的 C-端高磷酸化，这是病毒转录中有效延长所必需的。HIV-Tat 在 K50 被 P300/CBP 催化的乙酰化对于 TAR 的结合和解离是非常重要的，并且这种解离促进 Tat，P300/CBP 和 PCAF 的三重复合物的形成[9]。结构分析表明 PCAF BRD 在组蛋白的识别过程中能作为乙酰化赖氨酸（AcK）结合区域。

然而，至今科技工作者对 HIV 病毒在人体内的转录机制仍然缺乏完整的认识。如何获得 HIV-Tat 与 PCAF BRD 相互作用的结构与功能的相关性，从分子

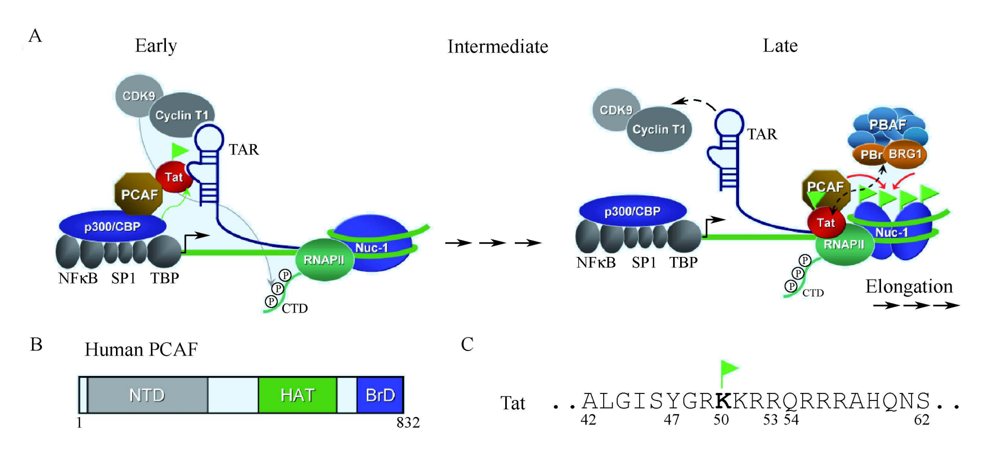


图 1　Tat 导向的 HIV 在体内的转录过程示意图

（引自 Ming-Ming Zhou，PHS398/2590，Rev. 09/04，reissued 4/2006）

水平认识 HIV 病毒体内转录机制，并筛选出能抑制 HIV 病毒体内转录的小分子先导化合物是目前的科学难题。

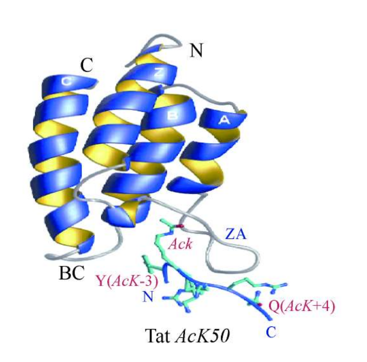


图 2　PCAF BRD 和 HIV-Tat 形成的复合物结构图

（引自 Molecular Cell [J]，2002，9：575～586）

现阶段人们对 PCAF BRD 结构已有明确的认识。PCAF BRD 有四个左手螺旋带，螺旋带之间有两个环（BC 和 ZA），而乙酰化的赖氨酸正是结合在这两环所形成的疏水空腔中，并且这两环的长度和序列能够随结合的乙酰化的赖氨酸结构和构象变化而改变。

在未来的研究工作中，人们可以在 PCAF BRD 结构的基础上设计一系列的化学小分子作为探针或调节器，选择性地结合于这个疏水孔腔，通过研究 Tat 与 PCAF BRD 复合物的形成和变化情况，来探测和调节 HIV-Tat 和宿主细胞蛋白之间的相互作用，认识这种作用对 HIV 病毒在体内复制过程的影响。并依此为切入点，通过多学科交叉，如分子生物学、有机合成、同步辐射等学科的综合知

识来获取 HIV 病毒在人体内转录机制的分子水平信息，同时筛选出比 HIV-Tat 与宿主细胞作用力更强的小分子先导化合物。

参 考 文 献

[1] Shiraz Mujtaba，Yan He，Lei Zeng，et al．Structural basis of lysine-acetylated HIV-1 Tat recognition by PCAF bromodomain [J]．Molecular Cell，2002，9：575～586

[2] Alexander Dorr，Veronique Kiermer，Angelika Pedal，et al．Transcriptional synergy between Tat and PCAF is dependent on the binding of acetylated Tat to the PCAF bromodomain [J]．The EMBO Journal，2002，21：2715～2723

[3] Ott M，Dorr A，Hetzer-Egger C，et al．Tat acetylation：a regulatory switch between early and late phases in HIV transcription elongation [C]．Novartis Foundation Symposium，2004，259：182～193；discussion 193～196，223～225

[4] Tokameh Mahmoudi，Maribel Parra，Robert G J Vries，et al．The SWI/SNF chromatin remodeling complex is a cofactor for Tat transactivation of the HIV promoter [J]．Journal of Biological Chemistry，2006，281：19960～19968

[5] Cé line Tré and，Isaure du Chéré，Vanessa Bès，et al．Requirement for SWI/SNF chromatinremodeling complex in Tat-mediated activation of the HIV-1 promoter [J]．The EMBO Journal，2006，25：1690～1699

[6] Emmanuel Agbottah，Longwen Deng，Luke O Dannenberg，et al．Effect of SWI/SNF chromatin remodeling complex on HIV-1 Tat activated transcription [J]．Retrovirology，2006，3：48

[7] Adams M，Sharmeen L，Kimpton J，et al．Cellular latency in human immunodeficiency virus-infected individuals with high CD_4 levels can be detected by the presence of promoter-proximal transcripts [J]．Proceedings of the National Academy of Sciences，1994，91：3862～3866

[8] Mitchell E Garber，Katherine A Jones．HIV-1 Tat：coping with negative elongation factors [J]．Current Opinion in Immunology，1999，11：460～465

[9] Michael O，Hottiger，Gary J．Nabel．Interaction of human immunodeficiency virus type 1 tat with the transcriptional coactivators p300 and CREB binding protein [J]．The Journal of Virology，1998，72：8252～8256

撰稿人：汪志勇

中国科学技术大学化学系，zwang3@ustc.edu.cn

有机过氧化物抗疟作用的化学机制

Chemical Mechanism of the Antimalarial Action of Organic Peroxides

疟疾是一种历史非常悠久的疾病，因被疟原虫感染所致，许多世纪以来一直没有很有效的治疗方法。20 世纪中期由于特效抗疟药氯喹的发现一度曾使科学家们认为该疾病很快将永远成为历史。然而，事与愿违。疟原虫不久竟产生了抗药性并且具抗药性的变种不断扩散，使得抗疟药的研究一下又变得任重而道远。20 世纪 70 年代中国科学家[1,2]发现结构与传统抗疟药完全不同的青蒿素不仅具有抗疟特效，而且对抗氯喹的疟原虫也同样有效，从而开创了抗疟药研究的新纪元。

青蒿素结构中唯一特殊的地方似乎就是含过氧键。一旦过氧键被转化为醚键（即失去一个氧原子），尽管整体结构并没有太大的变化，抗疟活性却会完全消失（图 1）。许多人工设计的有机过氧化合物虽然与青蒿素很不相似但也具有很好的抗疟活性。这表明所有这些化合物具抗疟活性是与过氧键有关。然而，为什么这些过氧化物能杀死入侵体内的疟原虫呢？尽管从 20 世纪 80 年代中期开始世界各国的科学家们就开始了不懈的努力，这个问题至今尚无明确的答案。

图 1　具抗疟活性的青蒿素 **1** 及没有任何抗疟活性的脱氧青蒿素 **2** 化学结构和几何外形都非常类似

许多药物是通过与体内靶蛋白进行非共价结合（binding）而起作用的。但目前已知具良好抗疟活性的许多有机过氧化物（包括大环、螺环、桥环等）相互之间结构极不相似、很难找出可能存在的共价结合（binding）部分结构，暗示着这类化合物可能并不是通过常见的与靶蛋白非共价结合这类机制而起作用的。互为镜像的光学活性过氧化物具相同的抗疟活性以及与有活性的过氧化物结构及几何形状很类似的非过氧化合物没有活性等现象为这种猜测提供了一定的支持。

然而，还有不少含过氧键的有机化合物却没有抗疟活性。这就使问题变得更加扑朔迷离。于是人们开始猜测这类化合物会不会是通过某种化学反应与靶分子发生共价键合而起作用的？如果是这样的话，有机过氧化物抗疟机制问题就包含了很大的化学成分了（例如：通过什么反应，是如何发生的，在什么地方形成什么样的共价键等等）。

疟原虫的显著生物学特点之一是会产生大量富含铁的疟色素（由血红素形成的不溶性聚合物）。铁离子是可以发生单电子转移的物种，与过氧键作用会导致形成一系列活泼中间体，包括高价（血红素）铁和碳自由基[3]。这些物种能使导致过氧键裂解的血红素发生氧化或烷基化，因此最先引起化学家的注意，使得血红素或疟色素被认为是最可能的潜在靶分子之一。一些青蒿素类似物确实也能与游离的血红素以及某些含血红素的蛋白结合[4]。疟原虫特有的不含血红素的蛋白之一 PfATP6 也能与具抗疟活性的青蒿素类似物发生共价结合[5]，但具体发生共价结合的位点与化学键类型尚不清楚。此外，模型反应表明[6]有机过氧化物与含硫-铁键的络合物（人体细胞内确实也有许多类似的物种）也可发生自由基催化的反应，导致发生硫原子上的烷基化等反应，对潜在靶分子造成不可逆变化（图2），那些含非血红素铁的功能蛋白或酶似乎也有可能是靶分子。

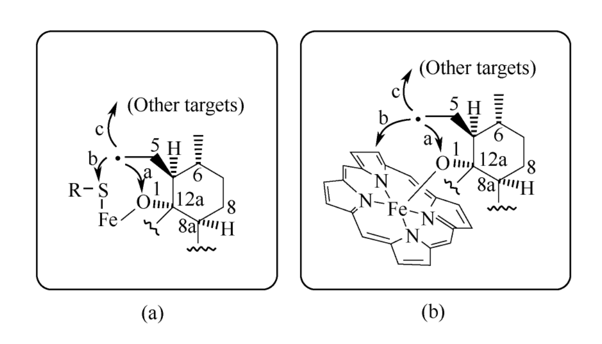


图 2　青蒿素类化合物在单电子裂解后产生的碳自由基经分子内历程与潜在靶分子可能的相互作用方式

（a）与含硫-铁键的物种作用，（b）与含血红素的物种作用

有机过氧化物抗疟机制是个多层面的问题，至少包括：靶分子是什么，如何与靶分子作用，通过什么反应与靶分子作用，是否涉及活性中间体以及活性与结构的关系等等。后面几个问题实际上都需要化学家的参与才有可能解决。严格地讲，目前在任何一个层面上都还没有最后的答案，众多假说都尚有待于验证。在化学反应层面上比较普遍接受的观点是由单电子裂解后生成的碳自由基扮演着关键的角色，但也有截然不同[7]的观点。

参考文献

[1] 刘静明，倪慕云，樊菊芬，屠呦呦，吴照华，吴毓林，周维善．青蒿素（Arteannuin）的结构和反应．化学学报，1979，37：129

[2] Wu Y L. An over four millennium story behind Qinghaosu (Artemisinin): A fantastic antimalarial drug from a Traditional Chinese Herb. Curr. Med. Chem., 2003, 10: 2197

[3] Cumming J N, Ploypradith P, Posner G H. Antimalarial activity of Artemisinin (Qinghaosu) and related trioxanes: Mechanism(s) of action. Adv. Pharmcol., 1997, 37: 253

[4] Robert A, Benoit-Vical F, Claparols C, Meunier B. The antimalarial drug artemisinin alkylates heme in infected mice. Proc. Nat. Acad. Sci., 2005, 102: 13676

[5] Eckstein-Ludwig U, Web R J, van Goethem I D A, Est J M, Lee A G, O'Neill P M, Bray P G, Ward S A, Krishna S. Artemisinins target the SERCA of Plasmodium falciparum. Nature, 2003, 424: 957

[6] Wu Y K. How might Qinghaosu (Artemisinin) and related compounds kill the intraerythrocytic Malaria Parasite? A Chemist's View. Acc. Chem. Res., 2002, 35: 255

[7] Haynes R K, Chan W C, Lung C M, Uhlemann A C, Eckstein U, Taramelli D, Parapini S, Monti D, Krishna S. The Fe^{2+}-mediated decomposition, PfATP6 binding, and Antimalarial activities of Artemisone and other Artemisinins: The unlikelihood of C-Centered radicals as bioactive intermediates. Chem Med Chem, 2007, 2: 1480

撰稿人：伍贻康

中国科学院上海有机化学研究所，yikangwu@mail.sioc.ac.cn

蛋白质是如何折叠的

The Mechanism of Protein Folding

蛋白质的线性氨基酸序列如何折叠形成具有生物学功能的独特高级结构至今仍然是分子生物学中心法则尚未解决的问题。随着人类基因组计划的完成和生物医学的发展，众多未知功能蛋白质的结构需要得到解析，医用蛋白质重组表达中的包涵体问题需要得到解决，蛋白质错误折叠引发疾病的病理机制需要得到阐明，医用人工蛋白质的设计需要进行优化，这些问题的解决都将得益于蛋白质折叠机理的阐明。*Science* 杂志 2005 年将蛋白质折叠问题列为 125 个未解决的科学问题之一。

蛋白质折叠机理的研究开始于安芬森（Anfinsen），他发现了体外变性蛋白质的自发折叠现象，并由此提出一级序列决定高级结构的蛋白质折叠热力学假说[1]。然而，蛋白质不可能在有限时间内通过随机搜索所有可能构象的方式完成折叠过程，这就形成了利文索尔佯谬（Levinthal paradox）。为此，两个描述蛋白质动力学折叠过程的宏观理论相继被提出。蛋白质折叠途径理论认为蛋白质沿着一条由一系列折叠中间体组成的特定路径进行折叠；而新发展的能量景观理论认为蛋白质可以沿着一个自由能对自由度作图形成的漏斗状的能量地形面（energy landscape）进行折叠，没有特定的路径，而是众多平行折叠路径的集合[2]。同时，众多蛋白质折叠的微观理论也相继被提出。现在流行的有框架模型（framework model）和疏水塌陷模型（hydrophobic collapse model），但最新的研究显示这两种模型可以整合为更广谱的成核-浓缩模型（nucleation-condensation model）[3]。这些理论在一定程度上加深了对蛋白质折叠过程的认识，但蛋白质一级序列决定其高级结构的具体机制有待于进一步阐明。

理论研究和计算机模拟是深入认识蛋白质折叠机理的重要环节。计算机模拟可以在原子、分子水平研究蛋白质折叠过程中水分子、氨基酸残基侧链和蛋白质的局部刚性及拓扑结构等因素对其折叠热力学和动力学的影响，从而提供蛋白质一级序列与高级结构形成的确切联系。然而，这种模拟依赖于计算机的计算能力，遗憾的是现有计算机只能模拟纳秒到微秒时间尺度的事件，而蛋白质折叠的时间尺度一般为毫秒到秒；而且全原子模型模拟蛋白质不仅导致计算时间的耗费还由于物理参数过多导致真实物理意义的提取非常困难，一般需要进行氨基酸序列的简化表述。因此，开发超级计算机及高效率模拟计算算法从而延长蛋白质折

叠过程的动态模拟时间和发展合适的蛋白质简化模型是今后蛋白质折叠机理研究的重大难题。

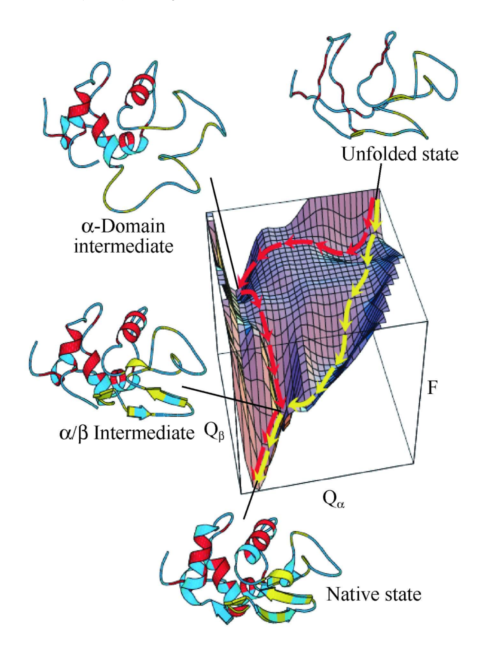


图 1　鸡溶菌酶的折叠能量地形面和折叠途径

F 为自由能，Q 为天然结构形成百分比分数，黄色箭头为快速折叠路径，红色箭头为慢速折叠路径[2]

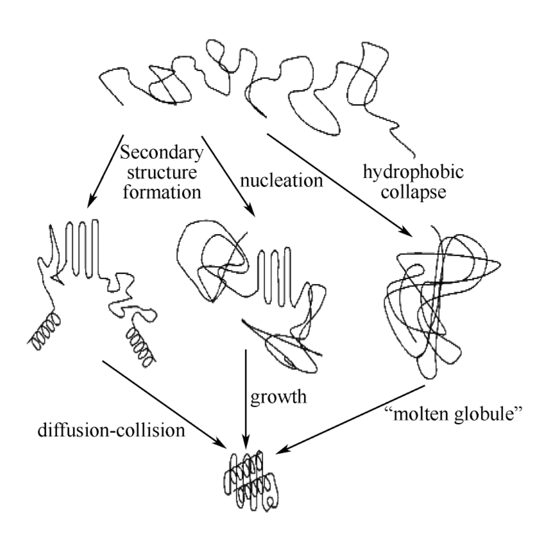


图 2　蛋白质折叠微观理论模型

左边为框架模型，右边为疏水塌陷模型，中间为成核-浓缩模型[3]

蛋白质折叠机理的阐明离不开实验研究，与理论研究和计算机模拟有机结合的实验研究将会更清晰地展现蛋白质折叠过程。为此，发现或通过改造生成可以在计算机模拟时间尺度内快速折叠的蛋白质被认为是现阶段蛋白质折叠实验研究的基本挑战之一[4]。同时，蛋白质折叠实验研究还必须不断应用新的检测技术。不同于传统的蛋白质折叠检测技术，近来发展的物理化学技术已经大大提高了检测的时间分辨率和空间结构分辨率，如超快混合、温度跃迁和荧光相关光谱等技术可以检测快于微秒尺度的蛋白质折叠事件，单分子检测技术可以直接验证计算机模拟的计算结果，核磁共振技术将可能发展成为检测折叠中间体结构的强有力技术[2]。这些新技术的应用不仅为我们实时监测蛋白质折叠过程中原子水平的构象变化提供了新的机遇和挑战，还加速了化学理论，如高分子的理论和化学动力学的理论，在理解蛋白质折叠行为中的应用。

蛋白质折叠机理的阐明还需要深入研究细胞内新生肽链的折叠过程。不同于体外研究中完整肽链分子的折叠，核糖体合成的新生肽链的折叠是从 N 末端向

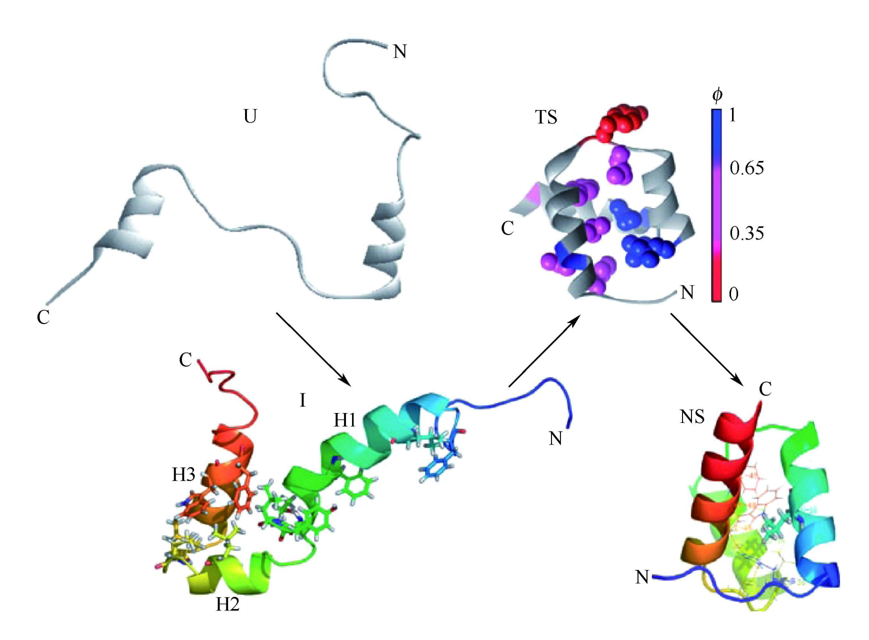


图 3 实验和计算机模拟结合所展示的蛋白质 En-HD 的折叠过程

U 为变性态，结构是计算机模拟的计算结果；I 为生理条件下的变性态，结构是 NMR 实验测定结果；TS 为过渡态，灰色结构为计算机模拟结果，标色残基为突变实验的 ϕ 值分析结果。NS 为实验测定的天然态结构[5]

C 末端延伸，并结合一系列分子伴侣进行有帮助的自组装过程。由于实验技术的限制，现在人们对细胞内新生肽链的折叠过程知之甚少。最近发展的选择性标记核磁共振技术和单分子检测技术使得探测新生肽链的折叠过程成为可能[6]。进一步应用新技术研究新生肽链的折叠过程及核糖体与分子伴侣的影响将是蛋白质折叠机理研究的新方向。

参考文献

[1] Anfinsen C B. Studies on the principles that govern the folding of the protein chains. Science，1973，181：223～230

[2] Dinner A R，Šali A，Smith J R，Dobson C R，Karplus M. Understanding protein folding via free energy surfaces from theory and experiments. Trends Biochem Sci，2000，25：331～339

[3] Fersht A R，Daggett V. Protein folding and unfolding at atomical resolution. Cell，2002，108：573～582

[4] Pande V S. Meeting halfway on the bridge between protein folding theory and experiment. Proc Natl Acad Sci USA，2003，100：3555～3556

[5] Fersht A R. From the first protein structures to our current knowledge of protein folding：

delights and scepticisms. Nature Rev. Mol. Cell Biol., 2008, 9: 650～654
[6] Hsu S T, Fucini P, Cabrita L D, Launay H, Dobson C M, Christodoulou J. Structure and dynamics of a ribosome-bound nascent chain by NMR spectroscopy. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 16516～16521

撰稿人：刘鹏程
中国科学院生物物理研究所，lpc002@live.cn

在蛋白质中引入非天然氨基酸

Genetic Incorporation of Unnatural Amino Acids

20 世纪六七十年代是分子生物学的黄金时代，科学家们提出“中心法则”，并成功地破译了遗传密码，从而阐明了遗传信息的流向和表达问题。基于这些问题的解决，人们期待主动改变生物的遗传特性，设计新的蛋白质，从而产生了基因工程。在最近 10 年来，研究者们利用现代分子生物学和有机化学的手段，通过扩展基因密码的方法在蛋白质中引入非天然氨基酸[1]，从而设计出具有更好性能的蛋白质药物、可以用于工业和实验室合成的酶和具有高度灵敏性和特异性的感受器。更重要的是，通过在活细胞的特定蛋白质中定点引入功能非天然氨基酸，极大地扩展和丰富了传统生物学的研究方法。化学生物学技术上的突破必将带来细胞生物学和遗传学概念上的飞跃[2]。

在后基因组时代，蛋白质组学的研究是当前的重要科学前沿。如何应用化学的技术、思想和方法研究蛋白质，是化学生物学家关心的主要问题之一。通过扩展基因密码，人们可以用 TAG 停止密码子编码具有特殊化学或物理性质的氨基酸，从而大大增强探测、干扰和合成蛋白质的能力。这个技术的基本特点是使用停止密码子以大于 99.9%的精确度编码有特殊化学反应活性的非天然氨基酸。在细菌或哺乳动物细胞中高效重组表达在指定位点插入非天然氨基酸的蛋白。以前传统的蛋白质合成方法是用体外的化学手段固相合成，或是对已有的多肽进行化学修饰。但是由于多肽合成的长度受到限制，到现在为止合成 50 个氨基酸以上的多肽对大多数实验室来说已经是个很大的挑战。对已有的蛋白质中氨基酸侧链的修饰局限性很大，大多数只是对特定的几个基团如 SH—，NH_2—，OH—等基团改造，很难实现真正的特异性。结合基因操作、重组表达的方法可以扩展基因密码，大量合成在特定位点插入非天然氨基酸的蛋白，从而大大提高效率(可以合成毫克至克级，长度大于 50 个氨基酸的蛋白)、降低成本（主要花费来自于非天然氨基酸合成的费用和培养基)。

拓展基因密码的关键和难点在于找到可以特异性识别非天然氨基酸的氨酰-tRNA 合成酶突变体。为此人们发展了高通量选择的方法，筛选对非天然氨基酸具有特异性的氨酰-tRNA 合成酶。目前已可以基因编码 30 多种非天然氨基酸。

通过在活细胞的特定蛋白质中定点引入功能非天然氨基酸，为生化和细胞水平研究蛋白质和功能提供了有力工具。目前这些非天然氨基酸的运用主要集中在

以下几个方面。

（1）作为生物探针发挥作用。当前，利用选择性对目标蛋白质做荧光标记的技术来研究蛋白质结构和功能是国际重要前沿。绿色荧光蛋白是研究蛋白质在活细胞中的表达、定位以及运动的重要工具。但是这种荧光标记的尺寸比较大，常常严重干扰靶蛋白的性质，并且光化学和物理性能也远非最优。通过化学合成和基因编码新的非天然荧光氨基酸，荧光基团就可以容易地被放置在需要研究的蛋白质的特定位点，从而将对目标蛋白的干扰降到最低限度[3]。这项技术突破将有可能使得研究人员能够以单个蛋白质的灵敏度和定位精度在活细胞内或体外研究蛋白质之间的作用，蛋白质在活细胞中的定位和蛋白质在活细胞中的运转过程。

（2）提供新的化学反应基团[1]。通过在蛋白质特定位点引入具有特殊化学反应活性的氨基酸，可以合成具有更好功能的蛋白质药物、实现蛋白在活细胞中的标记。

（3）提供新的光反应基团。在体内特定的位置引入光交联基团，能够研究体内生物分子之间的反应。苯丙氨酸的三个衍生物 *p*-azidophenylalanine，*p*-benzoylphenylalanine，*p*-(3-trifluoromethyl-3H-diazirin-3-yl)-phenylalanine 都具有光反应基团。把它插入到蛋白质的特定位置，360nm 的紫外线照射使氨基酸底物发生光交联反应[4]。通过这种方法，可以“钓”出活细胞中动态的蛋白/蛋白相互作用。

（4）可控的糖基化、酯化和磷酸化。糖基化、酯化和磷酸化是蛋白功能调控的重要机制，也是细胞生物学信号转导的重要研究内容。通过在蛋白质中定点插入 phenylselenocysteine，经过氧化消除和迈克加成反应后可以实现蛋白糖基化、酯化和磷酸化[5]。

（5）螯合金属的特性。将二吡啶丙氨酸（bipyridyl-alanine）插入到蛋白质中，即可以螯合金属。通过控制蛋白配体的性能，将有可能发展出全新的金属酶催化剂、顺磁共振标记方法和核磁共振成像（MRI）方法。

将来可能在活细胞甚至活体中插入更多的非天然氨基酸。应用领域也将不断拓展，比如对有生物活性的多肽及蛋白质药物的开发，对受体和转录因子的结构和功能的研究，对蛋白质磷酸化酶和磷酸激酶的研究。化学生物学和基因工程的紧密结合，将使得我们可以更深入地探索生命秘密，并造福人类。

参 考 文 献

[1] Xie J，Schultz P G．A chemical toolkit for proteins-an expanded genetic code．Nat．Rev．Mol．Bio．，2006，7：775～782

[2] Wang L，Brock A，Schultz P G，et al．Expanding the genetic code of *Escherichia coli*．Science，2001，292：498～500

[3] Wang J，Xie J，Schultz P G. A genetically encoded fluorescent amino acid. J. Am. Chem. Soc.，2006，128：8738～8739

[4] Bose M，Groff D，Schultz P G，et al. The incorporation of a photoisomerizable amino acid into proteins in *E. coli*. J. Am. Chem. Soc.，2006，128：388～389

[5] Wang J，Schiller S，Schultz P G. A biosynthetic route to dehydroalanine-containing proteins. Angew. Chemie. Intl. Ed.，2007，46：6849～6851

撰稿人：王江云

中国科学院生物物理研究所，jwang@ibp.ac.cn

活体状态下专一性标记生物大分子的小分子荧光探针

Specific Small Molecule-Based Fluorescent Probes Suitable for Real Time Visualization of Biopolymers *in vivo*

随着人类蛋白质组、基因组计划的推进，生物学研究已从传统的宏观个体组织深入到单个细胞、单个蛋白质分子甚至核酸的单个碱基这样的水平，人们迫切需要从微观角度上活体、原位、实时地探究细胞中生物分子（多肽、蛋白质、核酸以及生物活性小分子）的组成、分布及其相互作用，这些生物化学信息对于深入理解复杂生命运动的内在机制以及各种疾病的发病机制研究和治疗都具有重要意义。荧光探针（fluorescent probe）具有灵敏度高，选择性好，动态响应范围宽以及测定条件更接近生命体生理环境的优点，并且能够实现活体可视化分析。大量具有优异荧光性能的新颖染料的开发以及现代荧光技术的迅速发展，使荧光探针介导的生物成像技术成为实时可视地检测细胞内分子事件的有力工具。

一些新型的荧光染料包括荧光蛋白[1]，藻胆蛋白，荧光量子点以及过渡金属螯合物等被陆续应用于细胞的可视化成像，但都不能广谱性适用。荧光蛋白可以通过生物工程方式导入，但存在分子量大的问题，容易干扰目标分子的功能研究。常用的有机小分子荧光染料分子量较小，量子产率较高，并且荧光分子的激发、发射波长一般都在紫外或可见光区域内，但斯托克斯位移较小，对样品激发光的散射光敏感，而且小分子荧光染料自发荧光导致噪声偏高，使得检测灵敏度下降。此外，有机荧光染料分子如荧光素较易发生荧光自猝灭。特别是，小分子荧光染料（或者探针）在活体状态标记实验中的目标专一性是个巨大的困惑。量子点（quantum dot）则是一类具有纳米尺寸的发光粒子，它作为一类新的荧光材料被应用于生物分子和细胞成像中[2]。这种荧光材料荧光量子产率在室温下可以达到 0.85，荧光量子点具有极大的斯托克斯位移（不同的激发光下可以达到 300～400nm），有利于检测灵敏度的提高，但是同样存在标记专一性的问题。

核酸的小分子标记是比较成功的。核酸研究的荧光探针标记分为间接标记和直接标记。直接标记是通过荧光团直接与探针核苷或磷酸戊糖骨架共价结合，杂交后直接检测荧光信号。间接标记是将生物素连接在目标核酸分子上，利用亲和素对生物素有极高亲和力的原理，分子杂交后，用连有荧光团的亲和素或链霉亲和素实现荧光标记。分子信标（molecular beacons）为基础的 FRET 体系通过荧光诊断检测特殊 DNA 的序列以及细胞和组织中的定位[3]。因其有着常规基因探

针所不具备的优势，已广泛地应用于与 PCR 结合的实时监测及对多目标链的同时检测之中，并已经被应用于多个领域，包括核酸序列测定，致病病原体检测，遗传病、肿瘤诊断，基因表达分析等。

与核酸探针相比较，蛋白荧光探针就显得多样化了，目前已经有各种各样的特异性的蛋白荧光标记策略被发展起来。由于绿色荧光蛋白 GFP 及其突变体可能会影响被标记的蛋白或细胞的正常生理功能，特异性的小分子蛋白荧光探针借助一些细胞友好的专一高效作用（成键相互作用或是非成键相互作用）与目标蛋白结合，成为新的发展趋势。主要进展包括：

（1）人工识别体系的发明，如：双砷染料-四半胱氨酸标签体系[4]，荧光团-镍离子-六组氨酸标签体系[5]。但是这种人工体系还是存在一定的问题，主要还是在于专一性识别不够导致的荧光背景强等缺点，从而使普适性不够。

（2）细胞友好的化学连接反应。如点击化学（click chemistry）[6]已经被发展为新的荧光标记工具，最近利用此反应两步法实现了活细胞和动物体内的蛋白的荧光标记。但是，由于催化剂铜离子对于细胞体系是不安全因素，因此这种方法的适用范围也是相当有限。

（3）利用以大分子识别为基础的半抗原-抗体作用对、生物素-抗生物素作用对、酶-底物特异性作用对等[7～10]。这些体系极大了提高了底物的选择性，但是又带来了另一个问题，如以 AGT 标记配对方法为例，标记结束之后会在目标蛋白上增加一段约 20kDa 的蛋白，同样有可能干扰目标蛋白的生理功能。

发展特异性的蛋白荧光探针对于荧光成像技术的进步，促进人们对蛋白结构，蛋白之间相互作用和蛋白与生物小分子之间相互作用的了解具有十分重要的意义，也是目前全球科技界竞相角逐的一个热点领域，特别是通过荧光探针标记技术实现对生物样本中单个生物分子的超灵敏检测至今仍是具有挑战性的课题。目前荧光探针与激光扫描共聚焦显微镜联合应用虽已达到单分子的检测水平，但基于检测系统的复杂性以及现有各类荧光染料的固有缺陷，尚未能广泛推广应用。

小分子荧光探针及其专一性标记技术在若干方向上有待突破，如：①提高生物成像的效果以及检测灵敏性，开发分子体积小，激发和发射波长较长，斯托克斯位移大，荧光亮度强，光稳定性好的新型染料。②发展在各种复杂生物环境的活细胞中实现对生物活性分子的特异性、正交性标记的方法，真正意义上实现运用多种参数对生物活体内各类分子进行实时观测，动态研究。③对于生物活性小分子的活细胞荧光标记和实时跟踪将是下一个充满挑战的领域，由于这类分子与荧光基团体积接近，对荧光探针的设计和制备提出了更高的要求。

参 考 文 献

[1] Shimomura O，Johnson F H，Saiga Y J. Cell Comp. Physiol.，1962，59：223～239

[2] Gao X H，Yang L，Petros J A，Marshall F F，Simons J W，Nie S M. Curr. Opin. in Biotechnol.，2005，16：63～72
[3] Tyagi S，Kramer F R. Nat. Biotechnol.，1996，14：303～308
[4] Griffin B A，Adams S R，Tsien R Y. Science，1998，281：269～272
[5] Kapanidis A N，Ebright Y W，Ebright R H. J. Am. Chem. Soc.，2001，123：12123～12125
[6] Kolb H C，Sharpless K B. Drug Discovery Today，2003，8：1128～1137
[7] Keppler A，Gendreizig S，Gronemeyer T. Nat. Biotechnol.，2003，21：86～89
[8] Belshaw P J，Walsh C T，Stachelhaus T. Science，1999，284：486～489
[9] Chen I，Howarth M，Lin W Y，Ting A Y. Nat. Methods，2005，2：99～104
[10] Wu M M，Llopis J，Adams S，McCaffery J M，Kulomaa M S，Machen T E，Moore H P，Tsien R Y. Chem. Biol.，2000，7：197～209

撰稿人：姚祝军　陈　磊
中国科学院上海有机化学研究所，yaoz@mail.sioc.ac.cn

可以追踪单个生物分子在活细胞中的运动吗

Can We Track the Motion of Single Bio-Molecule in Living Cells

复杂而神奇的生命运动是大自然的奇迹，它向人们展示着许许多多不解之谜。随着科学的进步，生命秘密的面纱在逐渐地被揭开，让我们看到复杂而神奇的生命现象背后的简捷而美妙的自然规律。科学研究确认生命运动是以化学物质为载体，以化学运动为基础发生的。因此，探索生物过程的化学本质及其分子机制是认识生命现象的关键环节，也是化学生物学家和生物化学家的任务。

生物分子是如何在生物体中存在的？它们经历怎样的生老病死过程？在执行生物功能时它们是如何运动变化的？如果我们能够实时地追踪细胞内单个生物分子的运动和变化，就可以直截了当地回答这些问题。然而，直接在活的生命体中看到生物分子的运动谈何容易？实现单个分子的探测是人类的梦想之一。据说著名物理学家 Feynman 在 1959 年就为此设立过两笔 1000 美元的奖金。但那时人类还没有为实现这一梦想而飞翔的翅膀，当然也就没有人能拿走 Feynman 的奖金了。1976 年，Neher 和 Sakmann 发明了膜片钳技术并记录了单个离子通道的电信号，拉开了人类追寻生命体中单个分子运动踪迹的序幕，他们也因此获得了 1991 年的诺贝尔生理或医学奖。20 世纪 90 年代之后，随着室温下溶液中单分子荧光成像技术的发展，单分子探测迅速成为研究生命运动的分子机制的有力手段，使人们看到了直接追踪细胞内单个生物分子的运动这一梦想的曙光[1]。

为什么需要单个生物分子运动的信息呢？传统的生物学技术主要在大量分子的水平上和较长的时间尺度内（所谓系综水平）研究生命活动的过程。正是这些实验使得人们对生命的化学本质有了深刻的认识。然而，系综水平的研究本身存在着缺陷。首先，系综条件下的实验是对许多分子在一段时间内的平均观测。它只能得到分子行为的统计平均值，而大量隐藏着的分布信息被掩盖了，微观机理和分子的异质性也容易被忽略。其次，对于很多生物体内的微量物质，比如低拷贝、低表达的蛋白质，其行为或被其他分子掩盖或因数量太少难于检测。对于那些低含量的分子，其偏离平均值的涨落可能会对生物功能有决定性的贡献，但在系综实验中，这种涨落很难体现出来。此外，生物过程中各种分子并非同时行使功能，它们受控于复杂的信号网络，在系综实验中很难探究这一网络的细节。单分子探测可以克服系综实验所存在的上述问题，它不仅得到统计平均值，也得到其分布形式、涨落情况和少量分子的异质性，从而获得生命过程的更全面、更精

细的信息。最后，细胞不是一个处于平衡的具有统计确定性的体系，一个或少数分子所表现的随机行为可以直接决定生命个体乃至生命种群的演化。对于这方面的研究，单分子探测的优势是独树一帜的，它可以提供生命个体中起关键作用的分子的真实动态行为和动力学过程的信息。

直接追踪活细胞内单个生物分子的运动的难点在哪里呢？首先，为了捕捉单个生物分子的运动，必须有同时具备高的时间分辨能力和高的空间分辨能力的观测手段。而目前，人类还没有这么理想的工具。生物分子的空间结构通常在0.1～10nm，其变化时间因运动性质的不同跨越从10fs～100s这样一个宽广的范围。X射线衍射是目前空间分辨率最高的技术，它的空间分辨能力足以让我们观察到生物分子的精细结构。但是，它的时间分辨能力极差，并且只能应用于晶体，也就是说不可能实现对单个分子运动的观察。光学技术的最好时间分辨率已经达到了0.1 fs，用来观察分子在时间上的行为绰绰有余。可是，传统光学技术的空间分辨能力只有200 nm左右，无法胜任分辨分子和它的空间结构的任务。近年来，人们发明了一些可以探测单个分子的技术，如电子隧道扫描显微镜、原子力显微镜等。它们在时间分辨能力方面强于X射线衍射，在空间分辨能力方面强于光学探测。但面对探测活体中单个生物分子的运动的时空分辨率的要求仍是力不从心。其次，既不损伤细胞又能观察到其内部的物质变化的要求让几乎所有可能实现单个分子探测的技术望洋兴叹。而且，生命体中的生物分子种类繁多，非常拥挤地集中在小小的细胞器中，瞬息万变。任何一种观察都要攻克检测的灵敏度和特异性这两大难关。另外，我们看到的信号是真实的吗？自然体系的状态和过程是否受到了干扰？这些也是常常困扰研究者的问题。

为了解决这些难题，人们在不断地探索，试图发明出新的适用于活细胞单分子观测的技术，不断提高这些观测手段的时空分辨能力、灵敏度、特异性，提高信号的信噪比和可信度，一步步地向实现直接追踪细胞内单个生物分子的运动和变化的目标逼近。文献中已经开始看到实时追踪细胞内单个分子的运动和变化的工作。在这当中，各种巧妙地突破传统光学原理和技术的方法的发明和应用得到了显著的效果。例如：基因的复制、转录、翻译的过程是生命现象最基本的过程。但是DNA如何转录成RNA，RNA如何翻译，以及生物体如何定量调节蛋白的数量和分布都是尚未解决的难题。Xie的小组近年来在这方面开展了许多很有意义的工作，直接观测到了单个蛋白分子在活细胞内表达的情况[2,3]。他们将荧光蛋白与膜锚定蛋白的基因融合，在抑制表达的条件下观测细胞内表达出的单个蛋白的发光随时间的变化；在另一个实验里，他们利用细胞中产生的β-半乳糖苷酶发生化学反应产生荧光分子来分析这种酶的表达。统计分析表明蛋白表达呈现随机的突跃，每一个这样的突跃中包含了一系列基因表达的事件。他们的实验表明：单分子随机事件可以决定细胞的表型。另一方面的例子是病毒侵染细胞的

过程，这一直都是细胞生物学和医学中引人注目的问题，但直到单个分子荧光探测技术出现，人类才有幸直接地实时观测到这一过程。2001 年，Seisenberger 等利用多色宽场激发与 FCS 联用第一次观测到病毒入侵细胞的过程[4]；Lakadamyali 等在 2003 年利用对 pH 敏感的染料标记流感病毒并对病毒从细胞膜至细胞核的全过程进行了跟踪[5]。

以上的例子仅仅展示了实时追踪细胞内单个分子的运动和变化的开始和诱人前景。目前，在活细胞中以足够高的时空分辨率观察单个生物分子的运动和变化仍然是人类的梦想。实现这一梦想还是一个巨大的挑战和难题，解决该难题的关键在于人们将来能发明满足相关研究需要的新技术。相信随着科学和技术的发展，总有一天人们能够像看电影一样，看到生命运动中一个个生物分子的真实表演，从而破解生命之谜。

参考文献

[1] Yang X X，Zhao X S．Probing chemical mechanism in biological processes via single molecule fluorescence detection．Chinese Bulletin of Life Sciences，2008，20 (1)：22～28

[2] Cai L，Friedman N，et al．Stochastic protein expression in individual cells at the single molecule level．Nature，2006，440 (7082)：358～362

[3] Choi P J，Cai L，Frieda K，et al．A stochastic single-molecule event tiggers phenotype switching of a bacterial cell．Science，2008，322 (5900)：442～446

[4] Seisenberger G，Ried M U，Endreβ T，et al．Realtime single-molecule imaging of the infection pathway of an adeno-associated virus．Science，2001，294 (5548)：1929～1932

[5] Lakadamyali M，Rust M J，Babcock H P，et al．Visualizing infection of individual influenza viruses．Proc Natl Acad Sci，2003，100 (16)：9280～9285

撰稿人：赵新生

北京大学化学生物学系，zhaoxs@pku.edu.cn

编　后　记

《10000 个科学难题》系列丛书是教育部、科学技术部、中国科学院和国家自然科学基金委员会四部门联合发起的“10000 个科学难题”征集活动的重要成果，是我国相关学科领域知名科学家集体智慧的结晶。征集的难题包括各学科尚未解决的基础理论问题，特别是学科优先发展问题、前沿问题和国际研究热点问题，也包括在学术上未获得广泛共识、存在一定争议的问题。这次试点征集的数理化学科的难题，正如专家们所总结的“一些征集到的难题在相当程度上代表了我国相关学科的一些主要领域的前沿水平”。当然，由于种种原因很难做到在所有研究方向都是如此，这是需要今后改进和大家见谅的。

“10000 个科学难题”征集活动是由四部门联合组织在国家层面开展的一个公益性项目，这是一项涉及我国教育界、科技界众多专家学者，为我国教育和科学技术发展、创新型国家建设，特别是科技文化建设添砖加瓦，功在当代、利在千秋、规模宏大、意义深远的工作。从这个意义上说，此次征集活动也是新中国教育与科技发展史上一项具有开创性的工作，没有任何现成的经验、模式和操作方法可供参考和借鉴，所有的工作都是在不断探索中推进的，期间我们克服了诸多困难，也积累了许多宝贵的经验，因此，征集活动本身作为一个新生事物，我们也希望能得到全社会的广泛认同。

征集活动开展以来，我们得到了教育部、科学技术部、中国科学院和国家自然科学基金委员会有关领导的大力支持，教育部赵沁平副部长亲自倡导了这一活动，教育部科学技术司、科学技术部条件财务司、中国科学院院士工作局、国家自然科学基金委员会计划局和教育部科学技术委员会秘书处为本次征集活动的顺利开展提供了有力的组织和条件保障。由于此活动工程浩大，线长面广，人员众多，篇幅所限，书中只列出了部分领导、专家和同志的名单，还有许多提出了难题但这次未被收录的专家没有提及，还有很多同志默默无闻地做了大量艰苦细致的工作，如教育部科学技术委员会秘书处厉伟、陈丁华、牛一丁和科学出版社胡凯、黄海、范庆奎、喻红艳、王飞龙、刘凤娟、袁琦、周强以及北京邮电大学任晓敏、杨放春、刘元安、李冬梅同志等。总之，系列丛书的顺利出版是参加这项工作的所有同志共同努力的成果。在此，我们一并深表感谢！

“10000 个科学难题”丛书数、理、化编委会

2008 年 12 月